

Université de Montréal

**Effets de la nitroglycérine intraveineuse sur la saturation
cérébrale hémisphérique pendant la chirurgie cardiaque
à haut risque**

par

Dominique Piquette

Sciences biomédicales

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures

en vue de l'obtention du grade de

Maîtrise ès sciences (M.Sc.)

Option recherche clinique biomédicale

Juin 2006

© Dominique Piquette, 2006



W

4

U58

2007

V. 005

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Effets de la nitroglycérine intraveineuse sur la saturation cérébrale hémisphérique pendant
la chirurgie cardiaque à haut risque

présenté par :
Dominique Piquette

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Alain Deschamps, président-rapporteur, ICM
André Denault, directeur de recherche
André St-Pierre, membre du jury

Résumé

La chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle (CEC) provoque une réaction inflammatoire associée chez certains patients à des complications cliniques parfois graves et à des coûts supplémentaires pour le système de santé. Ce phénomène semble être en partie causé par des anomalies régionales de perfusion souvent non détectées par le monitoring périopératoire habituel. La saturoométrie cérébrale basée sur la spectroscopie par infrarouge permet le suivi intraopératoire indirect de la perfusion cérébrale et la détection d'épisodes de désaturation possiblement associés à des complications neurologiques et systémiques postopératoires. Ces épisodes pourraient être corrigés par la nitroglycérine intraveineuse (NTG IV).

Afin de démontrer la supériorité de la NTG IV pour maintenir la saturation cérébrale de patients à haut risque pendant la chirurgie cardiaque avec CEC, nous avons donc effectué un projet-pilote, randomisé, à double-insu, incluant 30 patients d'un centre tertiaire universitaire. Malgré une saturation moyenne identique pendant la CEC, les patients randomisés au groupe NTG IV ont maintenu leur valeur de saturation cérébrale de base au cours de la chirurgie, alors que les patients du groupe contrôle ont vu leur saturation diminuer à la fin de la CEC, malgré des paramètres hémodynamiques similaires dans les 2 groupes. Les patients du groupe NTG IV ont cependant présenté des niveaux de CKmb plus élevés en période postopératoire. La NTG IV n'a pas entraîné d'effets secondaires cliniquement significatifs chez les patients étudiés.

La NTG IV pourrait représenter une stratégie intraopératoire efficace pour la prévention d'épisodes de désaturation cérébrale. Les conséquences cliniques de cet effet pour les patients demeurent à déterminer.

Mots-clés : circulation extracorporelle, oxyde nitrique, perfusion tissulaire, spectroscopie par infrarouge

Abstract

Cardiac surgeries necessitating cardiopulmonary bypass (CPB) trigger an inflammatory response sometimes associated with clinical complications for the patients and with increased costs for the health system. This reaction seems to be caused, at least partially, by some regional perfusion abnormalities, most often not detected by usual intraoperative monitoring. Cerebral oximetry, as measured by near infrared spectrometry (NIRS), allows intraoperative indirect monitoring of cerebral perfusion and detection of desaturation, which are possibly associated with postoperative systemic and neurological complications. These episodes may be treated with the use of intravenous nitroglycerin (IV NTG).

To demonstrate the superiority of IV NTG compared to placebo in maintaining cerebral saturation of high-risk patients during cardiac surgery with CPB, we have conducted a randomized, double-blind, pilot-project including 30 patients of a tertiary university center. Despite a similar mean cerebral saturation during CPB in both groups, patients randomized to IV NTG group maintained their baseline saturation value during surgery compared to those in the placebo group, who dropped their cerebral saturation at the end of the CPB. There was no difference in hemodynamic parameters between groups. However, patients in the IV NTG group had higher CKmb the day after the surgery. IV NTG did not cause other clinically significant side effects in this group of patients.

IV NTG represents a possible strategy to prevent cerebral desaturation during high-risk cardiac surgery. The clinical significance of this finding still needs to be determined.

Keywords : cardiopulmonary bypass, near-infrared spectrometry, nitric oxide, tissue perfusion

Table des matières

Résumé	iii
Abstract	v
Liste des tableaux	viii
Liste des figures	ix
Liste des abréviations et des sigles	x
Remerciements	xiii
Introduction	14
Chapitre 1 : Revue de la littérature	17
1.1 : Réponse inflammatoire en chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle	17
1.1.1 Mécanismes menant à l'activation des cellules inflammatoires	17
1.1.2 Activation des cellules inflammatoires	22
1.1.2.1 L'endothélium.....	22
1.1.2.2 Les neutrophiles	25
1.1.2.3 Les plaquettes et l'activation du système de coagulation ...	28
1.1.3 Sommaire	32
1.2 : Saturométrie cérébrale	32
1.2.1 Monitoring de la dysfonction endothéliale	32
1.2.2 Principes de base de la saturométrie cérébrale	33
1.2.3 Études cliniques	37
1.3 : Nitroglycérine intraveineuse	43
1.3.1 Mécanismes d'action	43
1.3.2 Effets hémodynamiques	47
1.3.3 Prophylaxie ischémique myocardique périopératoire	53
1.3.4 Effets sur la livraison en O ₂	56
1.3.5 Modèles d'ischémie-reperfusion	58
1.3.6 Effets au niveau du système nerveux central (SNC)	67

1.3.7 Effets secondaires	68
1.3.7.1 Coagulation	68
1.3.7.2 Circulation pulmonaire	69
1.3.7.3 Methémoglobinémie	70
1.3.7.4 Céphalées	71
1.3.8 Tolérance	71
1.3.9 Pharmacocinétique	73
Chapitre 2 : Hypothèses et données préliminaires	74
2.1 : Hypothèses de recherche	74
2.2 : Données préliminaires	75
Chapitre 3 : Effets de la nitroglycérine intraveineuse sur la saturation cérébrale hémisphérique pendant la chirurgie cardiaque à haut risque	78
Chapitre 4 : Discussion	108
4.1 : Méthodologie	108
4.1.1 Population à l'étude	108
4.1.2 Protocole d'administration du médicament à l'étude	109
4.1.3 Choix des points d'aboutissement	110
4.1.4 Analyses statistiques	111
4.2 : Résultats	112
4.2.1 Caractéristiques de base des patients à l'étude	112
4.2.2 Points d'aboutissement primaires	113
4.2.3 Points d'aboutissement secondaires	118
4.3 : Limitations	121
Conclusion	124
Bibliographie	126

Liste des tableaux

Tableau I Résumé des études traitant des effets hémodynamiques de la nitroglycérine intraveineuse en chirurgie cardiaque

Liste des figures

- Figure 1 Physiopathologie de la réaction inflammatoire lors de chirurgies cardiaques avec CEC
- Figure 2 Rôle du complément activé dans la réaction inflammatoire associée à la CEC
- Figure 3 Relation entre les endotoxines et la production de cytokines lors de la CEC
- Figure 4 Conséquences de l'activation des cellules endothéliales lors de la CEC
- Figure 5 Conséquences de l'activation des neutrophiles lors de la CEC
- Figure 6 Interactions entre les composantes du système de coagulation, les cellules endothéliales et les neutrophiles lors de la CEC
- Figure 7 Positionnement des électrodes et représentation des ondes émises par le spectroscope à infrarouge (A), électrode (B) et écran d'affichage (C)
- Figure 8 Synthèse et mécanismes d'action du NO
- Figure 9 Interactions entre le NO et l'hémoglobine dans des conditions aérobiques et anaérobiques
- Figure 10 Production et effets physiologiques des peroxy-nitrites
- Figure 11 Aspect général d'une courbe de saturométrie cérébrale lors d'une chirurgie cardiaque avec CEC

Liste des abréviations et sigles

Ac	anticorps
Ach	acétylcholine
ADN	acide désoxyribonucléique
AMPc	adénosine monophosphate cyclique
ATP	acide adénosine triphosphorique
AVC	accident vasculaire cérébral
Ca ²⁺	calcium
CEC	circulation extracorporelle
CGRP	peptide relié au gène de la calcitonine (<i>calcitonin gene-related peptide</i>)
CK	créatine kinase
CKmb	créatine kinase muscle-cerveau (<i>muscle-brain</i>)
CO ₂	dioxyde de carbone
EDRF	facteur déclenchant dérivé de l'endothélium (<i>endothelium derived releasing factor</i>)
EEG	électroencéphalogramme
FT	facteur tissulaire
GMPc	guanosine monophosphate cyclique
GTP	guanosine triphosphate
Hb	hémoglobine
ICM	Institut de cardiologie de Montréal
ICAM-1	molécule d'adhésion intercellulaire 1 (<i>intercellular adhesion molecule 1</i>)
IL	interleukine
IV	intraveineux (se)
K ⁺	potassium
MDA	malondialdéhyde
MetHb	méthémoglobine
NAD(P)H	nicotinamide adénine dinucléotide réduit (phosphaté)

NO	oxyde nitrique (<i>nitric oxide</i>)
NOS	synthase de l'oxyde nitrique (<i>nitric oxide synthase</i>)
NTG	nitroglycérine
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
O ₂	oxygène
O ₂ [*]	superoxyde
PAF	facteur d'activation des plaquettes (<i>platelet activating factor</i>)
PAI-1	inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 (<i>plasminogen activator inhibitor</i>)
PCO ₂	pression partielle en dioxyde de carbone
PDF	produits de dégradation de la fibrine
PGE1	prostaglandine E1
PGI ₂	prostacyclines I-2
PTT	temps d'activation de la thromboplastine (<i>partial thromboplastin time</i>)
SDRA	syndrome de détresse respiratoire aiguë
SNO	S-nitrosothiol
TNF	facteur de nécrose tumorale (<i>tumour necrosis factor</i>)
tPA	activateur tissulaire du plasminogène (<i>tissue plaminogen activator</i>)
TxA ₂	thromboxane A ₂

*À Frédérick, Josée, Robert, Patrick et Julie,
qui ont subi les hauts et les bas des dernières
années avec patience et compréhension.*

Remerciements

Je m'en voudrais de ne pas souligner l'enthousiasme exceptionnel dont le Dr André Denault a fait preuve tout au long de ce projet, ainsi que le travail colossal accompli par l'équipe de recherche du Département d'anesthésie et les inhalothérapeutes et perfusionnistes de la salle d'opération de l'Institut de cardiologie de Montréal. Un merci particulier à tous les patients qui ont généreusement accepté de participer à l'étude incluse dans ce mémoire.

Introduction

Chaque année, plus de 18 000 patients subissent une chirurgie cardiaque au Canada¹. Que ce soit pour un simple pontage coronarien ou une chirurgie valvulaire plus ou moins complexe, plusieurs d'entre eux verront leur propre circulation sanguine interrompue au cours de cette chirurgie et la perfusion de leurs organes maintenue par un circuit extracorporel. Malgré des années de perfectionnement, le contact du sang du patient avec ces éléments exogènes déclenche chez l'organisme une cascade inflammatoire qui témoigne de la reconnaissance d'une situation "anti-physiologique"². Cette réaction inflammatoire a parfois des conséquences catastrophiques pour le patient, étant présumément impliquée dans de nombreuses complications observées en clinique chez cette population². Ainsi, malgré un monitoring invasif au cours de la chirurgie et une apparente stabilité hémodynamique et métabolique, certains patients subissent en période postopératoire des dysfonctions neurologiques, cardiaques, pulmonaires, métaboliques, néphrologiques et hématologiques qui peuvent compromettre significativement leur survie ou leur future qualité de vie³⁻⁶.

C'est dans ce contexte que les cliniciens et chercheurs oeuvrant dans les domaines de l'anesthésiologie cardiaque et des soins intensifs cardiovasculaires ont tenté de développer des stratégies pour diminuer ces complications parfois désastreuses^{7, 8}. Malheureusement, il existe encore peu d'outils pour suivre et rapporter en temps réel la perfusion locale de différents tissus⁹. Le maintien de cette perfusion semble pourtant vital pour le maintien de la fonction des organes pendant et surtout après la chirurgie¹⁰. Ces déficits de perfusion entraînent une ischémie relative plus ou moins bien tolérée de façon aiguë, avec un risque de dommages supplémentaires au moment de la reperfusion¹¹. Tous ces mécanismes peuvent passer complètement inaperçus en salle d'opération, malgré l'oeil attentif de l'anesthésiologiste qui s'assurera de façon constante que les paramètres hémodynamiques globaux, comme la pression artérielle et la pression veineuse centrale, ou

le débit urinaire demeureront stables tout au cours de la chirurgie. Ces marqueurs sont certes requis, mais possiblement insuffisants pour s'assurer d'une perfusion optimale chez le patient¹²⁻¹⁵.

Dans ce contexte, l'utilisation de nouveaux outils pour tenter de détecter des anomalies de perfusion plus subtiles et ce, à un stade plus précoce, pourrait représenter un réel bénéfice pour le patient, d'où l'intérêt potentiel du saturomètre cérébral. Cet appareil non invasif est basé sur une technologie similaire à celle du saturomètre artériel digital qui permet de mesurer en temps réel une saturation principalement veineuse au niveau des hémisphères frontaux du cerveau^{16, 17}. Ce moniteur a été validé dans de nombreux contextes cliniques et comparé favorablement à d'autres systèmes plus invasifs (saturation veineuse jugulaire, études par électroencéphalogramme, mesures directes de débit cérébral et mesures polarographiques directes d'oxygène du tissu cérébral)¹⁸. Son utilisation permet de détecter et possiblement de corriger des désaturations cérébrales malgré l'absence d'autres anomalies chez le patient^{19, 20}. Ces événements ont été associés à une incidence plus grande d'accidents vasculaires cérébraux et de troubles cognitifs en période postopératoire^{21, 22}.

Toutefois, identifier des anomalies ne peut se traduire par une amélioration du pronostic que s'il existe un moyen de les corriger. Comment intervenir en cas de détection d'une désaturation cérébrale en cours de chirurgie? À cet effet, plusieurs stratégies d'intervention ont déjà été décrites²³⁻³⁰, certaines incluant la NTG IV comme mesure de correction des désaturations cérébrales détectées^{23, 31}. Ce médicament offre l'avantage de présenter des effets hémodynamiques et des effets secondaires bien décrits dans la littérature^{32, 33}. En effet, depuis plus de vingt ans, la NTG IV est utilisée principalement pour le traitement de l'hypertension artérielle intraopératoire et la prévention ou le traitement d'ischémie myocardique périopératoire³⁴. Malgré une connaissance étendue de ses effets « traditionnels », l'exploration de son rôle comme vasodilatateur local et "agent régulateur" de la perfusion régionale est encore largement inexploré. Pourtant, en tant

qu'agent donneur d'oxyde nitrique (NO)³⁵, substance directement impliquée dans la vasorégulation locale des tissus, la NTG IV pourrait jouer un rôle important à ce niveau.

Avant de discuter de la stratégie de recherche que nous avons utilisée, il apparaît important, dans la section suivante, d'élaborer sur plusieurs aspects théoriques précédemment mentionnés. D'abord, les mécanismes physiopathologiques impliqués lors de chirurgies cardiaques avec CEC seront décrits, en portant une attention particulière aux processus cellulaires possiblement responsables des anomalies de perfusion tissulaire observées lors de ce type d'interventions. Ensuite, nous présenterons le fonctionnement, le rôle et les limitations du saturomètre cérébral comme outil de détection de ces anomalies. Finalement, les effets physiologiques de la NTG IV seront résumés, en insistant sur les mécanismes d'action plus spécifiquement reliés à certains des processus pathologiques associés à la CEC. Ainsi, au-delà d'une simple description des complications cliniques de la CEC, des avantages et limitations d'un type de monitoring intraopératoire et des effets connus d'un médicament, la revue de littérature qui suit tentera d'aborder un problème bien connu, les complications post-opératoires de chirurgies cardiaques avec CEC, sous un angle particulier pour répondre à la question suivante : pourquoi la NTG IV apparaît comme une intervention logique et prometteuse pour corriger les anomalies de perfusion tissulaire causées par la CEC et détectées par la saturométrie cérébrale ? La stratégie de recherche élaborée pour étudier les effets de la NTG IV sur la saturation cérébrale lors de chirurgies cardiaques avec CEC sera ensuite décrite dans les sections suivantes.

CHAPITRE 1 : REVUE DE LA LITTÉRATURE

1.1 Réponse inflammatoire en chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle

1.1.1 Mécanismes menant à l'activation des cellules inflammatoires

Les procédures chirurgicales cardiaques comme les pontages coronariens ou les remplacements valvulaires exigent souvent l'interruption de la circulation cardiaque pour permettre au chirurgien d'accéder de façon optimale et sécuritaire au site opératoire. En maintenant la perfusion des organes lors de cet arrêt circulatoire, la CEC fait partie intégrante de bon nombre de ces chirurgies³⁶. Cependant, dès les débuts de son utilisation, il est apparu évident que cette technique comportait des limitations et des risques pour le patient³⁷⁻⁴². Au cours des dernières années, les processus physiopathologiques à l'origine de ces complications ont été décrits de façon plus précise. Wan *et al.*² et Asimakopoulos *et al.*⁴³ ont présenté d'excellents résumés des mécanismes impliqués dans la réaction inflammatoire associée à la chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle, dont je reprendrai ici les principaux éléments. Cette cascade inflammatoire repose principalement sur 3 facteurs déclencheurs, soit l'activation du complément, la présence d'endotoxines circulantes et des phénomènes d'ischémie-reperfusion qui, directement ou via l'intermédiaire de cytokines, activent les cellules inflammatoires ultimement responsables des dommages tissulaires (cf figure 1, p. 18)². D'autres facteurs physiques peuvent également mener directement à l'activation de ces cellules, tels le contact du sang avec des surfaces plus ou moins biocompatibles⁴⁴⁻⁴⁶, le traumatisme tissulaire chirurgical⁴³ et l'hypothermie utilisée pendant la CEC^{47, 48}, mais nous nous attarderons principalement sur les 3 éléments principaux énoncés précédemment.

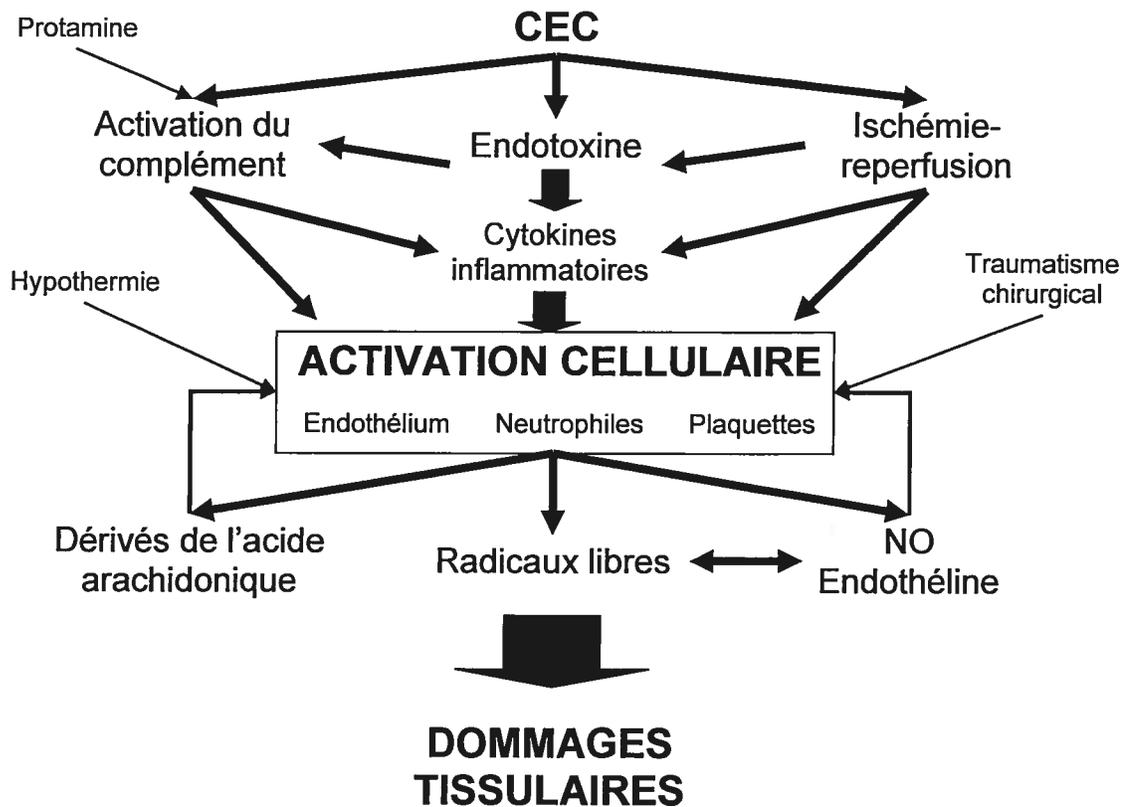


Figure 1. Physiopathologie de la réaction inflammatoire lors de chirurgies cardiaques avec CEC (inspiré de Wan et al.²).

Un des premiers événements à survenir lors de la CEC est l'activation du complément au niveau plasmatique (cf figure 2, p.19). Cette activation est plus spécifiquement déclenchée par le contact du sang avec le circuit extracorporel^{44, 45}, la relâche d'endotoxines⁴⁹ et l'utilisation de la protamine pour renverser l'effet de l'héparine en fin de procédure^{50, 51}. Ces facteurs agissent via les voies classique et alternative d'activation du complément². Ils conduisent à la libération d'une multitude de substances dont le C3a et le C5a⁴⁵ qui, à leur tour, mènent à la production d'agents comme l'histamine, augmentant la perméabilité vasculaire, l'activation neutrophilique, l'agrégation plaquettaire et la relâche de radicaux libres². La CEC semble être un élément essentiel à cette activation puisque les concentrations de C3a lors de chirurgies (cardiaques ou non) sans CEC⁵² ont été

rapportées comme normales. Les impacts cliniques réels de ces phénomènes sont encore indéterminés étant donné la relation contradictoire dans la littérature entre leur présence et le pronostic clinique du patient⁵²⁻⁵⁶. L'effet de l'amélioration de la biocompatibilité des circuits maintenant utilisés sur l'activation du complément demeure également mal défini⁵⁷.

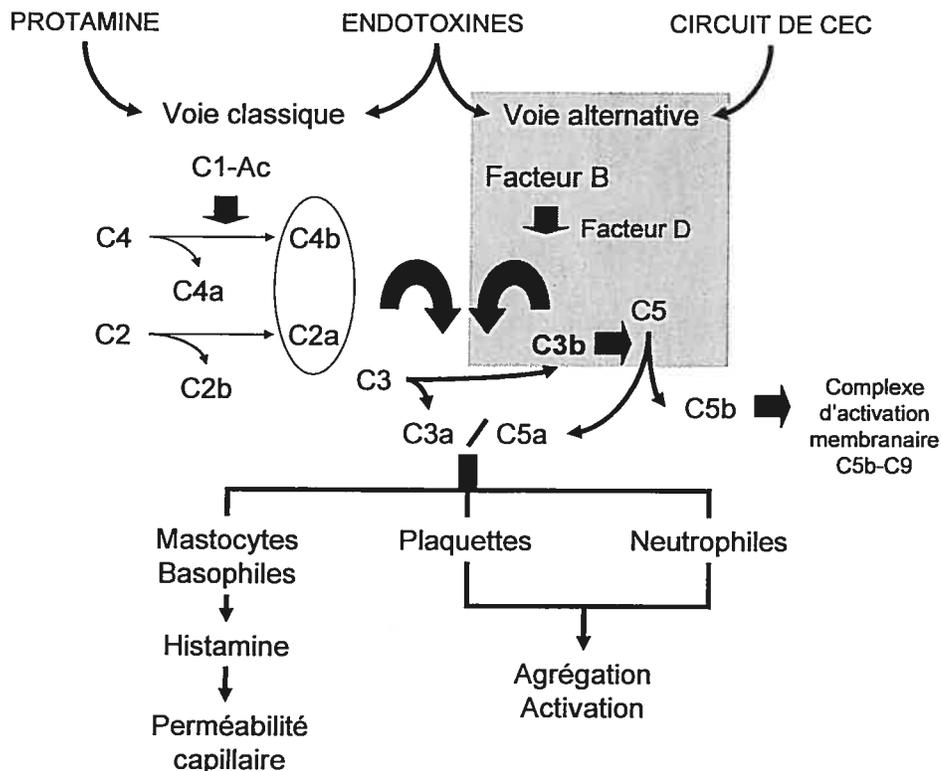


Figure 2. Rôle du complément activé dans la réaction inflammatoire associée à la CEC. Les endotoxines et la protamine activent la voie classique du complément, alors que les endotoxines et le contact avec le circuit de CEC activent la voie alternative. Toutes deux mènent à la production de complexes enzymatiques capables d'activer de façon exponentielle la production de C3a et de C5a, principaux facteurs impliqués dans l'activation des cellules inflammatoires. Ac, anticorps. (inspiré de Asimakopoulos *et al.*⁴³)

Un deuxième facteur directement impliqué dans l'activation des cellules inflammatoires est l'augmentation des endotoxines circulantes pendant et après la CEC.

Plusieurs hypothèses ont été évoquées pour expliquer ce phénomène, dont la compréhension est encore partielle. Une ischémie relative au niveau de la muqueuse intestinale lors de la CEC pourrait logiquement entraîner la translocation des endotoxines intraluminales au niveau sanguin (cf figure 3, p.20)². Cependant, bien que ces endotoxines semblent être effectivement d'origine gastrointestinale, la relation entre leur présence, l'augmentation de la perméabilité intestinale et le pH mesuré au niveau du tube digestif lors de chirurgies cardiaques est pour le moins inconstante dans la littérature⁵⁸⁻⁶¹. Indépendamment de leur origine, une fois en circulation, les endotoxines pourraient être non seulement responsables en partie de l'activation du complément, tel qu'évoqué précédemment, mais aussi de la production de cytokines inflammatoires, dont le TNF- α ⁴⁹.

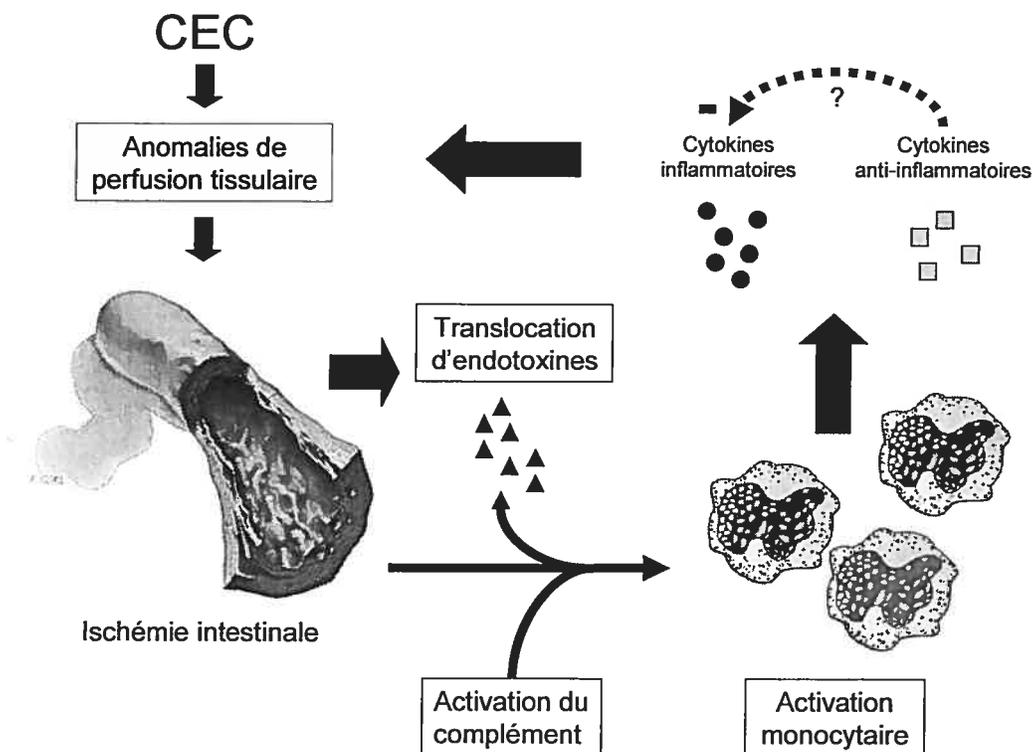


Figure 3. Relation entre les endotoxines et la production de cytokines lors de la CEC. (D.P.)

L'activation monocytaire semble être l'étape intermédiaire à l'origine de l'augmentation des niveaux de cytokines inflammatoires circulantes (IL-6, d'IL-8 et TNF- α)⁴³. En plus des endotoxines mentionnées ci-haut, le complément activé, l'ischémie tissulaire et le contact avec le circuit de CEC peuvent déclencher cette activation². La présence de ces cytokines a été associée à des dysfonctions myocardiques et des dommages tissulaires pulmonaires lors de chirurgies cardiaques avec CEC^{62, 63}. Cependant, plusieurs questions demeurent sans réponse en ce qui concerne leur lieu de production, leur niveau réel lors de chirurgies cardiaques avec CEC et l'ensemble des facteurs responsables de leur relâche. Les niveaux d'IL-10 ont également été démontrés comme étant augmentés lors de la CEC⁶⁴. Or, cette substance est reconnue pour ses propriétés anti-inflammatoires. Les effets spécifiques de chaque cytokine et les interactions entre ces différentes molécules sont visiblement complexes et pour le moment, difficiles à définir.

Le dernier élément déclencheur de l'activation des cellules inflammatoires à être discuté est la présence d'épisodes d'ischémie-reperfusion¹¹. La chirurgie cardiaque avec CEC a en effet cette particularité de provoquer des périodes plus ou moins brèves d'hypoperfusion, particulièrement au niveau coronarien. En effet, pour les procédures exigeant un champ opératoire immobile et sans flot sanguin, la circulation doit être déviée au niveau du circuit extracorporel et l'activité électrique cardiaque doit être inhibée, grâce le plus souvent à la perfusion intracoronarienne d'une solution froide hyperkaliémique³⁶. Malgré une hypothermie protectrice, les perfusions coronarienne et tissulaire globale non pulsatiles sont sous-optimales et peuvent entraîner une ischémie locale ou systémique¹¹. Le retour à la circulation normale correspond à une reperfusion de lits vasculaires préalablement ischémiques, propices à des dommages tissulaires supplémentaires⁶⁵. Nous reviendrons plus loin sur les détails et les implications de ce mécanisme.

L'activation du complément, la présence d'endotoxines circulantes, les épisodes d'ischémie-reperfusion, ainsi que d'autres facteurs physiques reliés à la CEC auront donc un effet d'activation sur les principales cellules impliquées dans la production de

substances responsables des dommages tissulaires, soit les cellules endothéliales, les neutrophiles et les plaquettes². Les conséquences de cette activation seront maintenant décrites.

1.1.2 Activation des cellules inflammatoires

1.1.2.1 L'endothélium

L'endothélium sain, longtemps considéré comme une simple barrière physique entre le sang et l'interstice, représente en fait un organe biologiquement actif dont la fonction (ou la dysfonction) serait intimement reliée à la pathophysiologie des complications postopératoires observées en chirurgie cardiaque¹⁰. Bien qu'on ne doive négliger ce rôle de barrière physique qui peut spécifiquement être altérée et ainsi contribuer à l'œdème interstitiel¹⁰, trois autres aspects de la fonction de l'endothélium sont particulièrement importants à considérer dans le contexte inflammatoire décrit précédemment:

1. le maintien du tonus vasculaire⁶⁶
2. ses interactions avec les neutrophiles^{2, 67}
3. son rôle dans la coagulation et la fibrinolyse^{10, 68}

Le maintien du tonus vasculaire sera maintenant décrit, alors que les deux autres points seront discutés plus en profondeur dans les sections suivantes, puisqu'ils impliquent l'interaction avec d'autres types de cellules inflammatoires.

Le tonus vasculaire normal dépend de la délicate balance entre différentes substances vasodilatatrices et vasoconstrictrices (cf figure 4, p.23)^{35, 66, 69}. Plusieurs de ces substances sont directement synthétisées par les cellules endothéliales. Le NO, l'adénosine et les prostacyclines sont responsables du maintien de la vasodilatation, le NO ayant sûrement un rôle prédominant dans des conditions physiologiques³⁵. Ces molécules interagissent également avec les neutrophiles et les plaquettes, inhibant localement leur adhésion et leur activation³⁵.

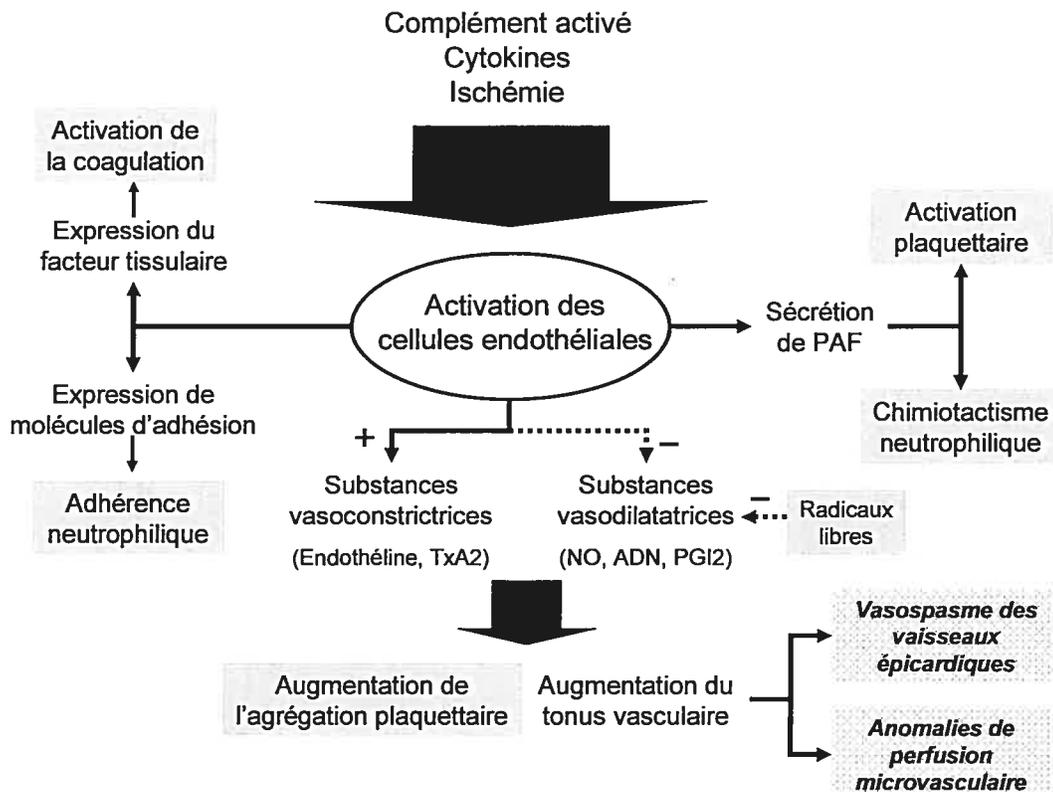


Figure 4. Conséquences de l'activation des cellules endothéliales lors de la CEC. Les zones grises marquent les interactions avec les autres types de cellules inflammatoires. Les encadrés pointillés marquent les conséquences cliniques de ces effets physiologiques. (D.P.)

Les cellules endothéliales sont également capables d'induire directement une vasoconstriction puissante via l'intermédiaire de l'endothéline, de l'enzyme de conversion de l'angiotensinogène menant ultimement à la production d'angiotensine II, de l'histamine et du thromboxane A₂⁶⁶. L'effet vasoconstricteur de l'endothéline, particulièrement dans le contexte de déplétion de NO endogène décrit précédemment, pourrait contribuer à l'hypoperfusion relative de multiples organes, particulièrement ceux extrêmement sensibles à l'effet de cette substance, comme le rein^{2, 70}.

Lors de chirurgies cardiaques avec CEC, l'activation de l'endothélium par les cytokines inflammatoires, le complément activé et l'ischémie relative mène à un déséquilibre entre la production des substances vasodilatatrices et vasoconstrictrices, favorisant une vasoconstriction démesurée⁶⁶. En effet, l'expression de la NOS constitutive endothéliale, enzyme nécessaire à la production de NO, serait diminuée lors de la reperfusion myocardique post-CEC, réduisant la quantité de NO endogène produit^{71, 72}. De plus, l'endothélium activé libère davantage de thromboxane A₂, favorisant d'autant plus l'augmentation anormale du tonus vasculaire⁷³. Les phénomènes d'ischémie-reperfusion semblent particulièrement délétères pour le maintien de la vasodilatation vasculaire³⁵. Il est en effet maintenant démontré que l'occlusion partielle ou totale (mécanique ou dynamique) des vaisseaux suivie de leur reperfusion entraîne une diminution importante de la production endothéliale de NO^{11, 66}. Ceux-ci perdent alors leur capacité de vasodilatation en réaction à des stimuli locaux comme l'acétylcholine ou l'adénosine⁷² et pire encore, deviennent excessivement sensibles à l'effet d'agents vasoconstricteurs comme l'endothéline et le thromboxane A₂⁷³. C'est ce qu'on appelle les "lésions de reperfusion", phénomène qui, par définition, persiste au-delà de l'insulte ischémique initiale. Comme nous le verrons plus loin, la relâche de radicaux libres par les neutrophiles semble en être la cause^{74, 75}. Toutefois, les vaisseaux demeurent sensibles à l'action du NO exogène généré par l'administration de nitrates, constituant ainsi une cible thérapeutique théorique dans ces circonstances⁷⁶. En effet, l'absence de NO endogène semble réguler à la hausse les "récepteurs" de GMPC, entraînant une hypersensibilité au NO exogène^{35, 77}, élément qui sera détaillé dans la section traitant des mécanismes d'action de la NTG IV (section 1.3.1, p.43).

Donc, que ce soit par une activation directe des cellules endothéliales ou par la diminution du NO endogène secondaire aux radicaux libres produits par les neutrophiles activés, la régulation du tonus vasculaire est compromise lors de la CEC. Les conséquences de ce phénomène sont prévisibles. En effet, le tonus vasculaire détermine le calibre des

vaisseaux plus larges, comme les artères épocardiques, et peut contribuer à certains processus pathologiques périopératoires comme le vasospasme des greffons coronariens⁶⁶. Cependant, la microvascularisation est, en définitive, responsable de la perfusion tissulaire et peut être régulée de façon spécifique⁶⁹. L'« insuffisance microvasculaire » semble donc être une des conséquences de la CEC principalement responsable de dysfonction d'organes⁶⁶.

Finalement, mentionnons que l'endothélium activé sécrète d'autres substances qui ont également été impliquées comme agents étiologiques de dommages myocardiques et pulmonaires lors de chirurgies cardiaques avec CEC². Par exemple, le PAF, un phospholipide synthétisé par une multitude de cellules dont les cellules endothéliales, est un puissant agent chimiotactique pour les neutrophiles, en plus d'entraîner une activation plaquettaire, troisième élément cellulaire contribuant aux dommages cellulaires^{78, 79}.

1.1.2.2 Les neutrophiles

Les interactions entre l'endothélium et les neutrophiles sont nombreuses et complexes¹¹. L'efficacité des neutrophiles comme mécanisme de défense contre les insultes faites à l'organisme dépend directement de leur capacité à se rendre et à rester au site pathologique². Cette propriété repose en grande partie sur l'endothélium qui normalement n'exprime pas de molécule d'adhésion et sécrète plutôt des substances (NO, adénosine et prostacyclines) inhibant toute interaction avec les neutrophiles, tel que décrit précédemment. Lorsqu'activé par différents stress physiologiques, l'endothélium peut cependant exprimer des molécules spécifiques (E et P sélectines, ICAM-1) permettant une adhésion locale des neutrophiles^{11, 80, 81} et menant à une séquestration leucocytaire massive aux niveaux cardiaque, pulmonaire, rénale, musculaire, hépatique et cérébral⁸². L'interaction neutrophiles-cellules endothéliales est ainsi spécifiquement impliquée dans les lésions d'ischémie-reperfusion cardiaque, favorisées par la cardioplégie froide hyperkaliémique. Les dommages endothéliaux causés par des périodes ischémiques plus ou

moins prolongées constituent un terrain favorable à l'adhésion massive de leucocytes au moment de la reperfusion, perpétuant l'insulte endothéliale et l'ischémie locale⁸².

Les facteurs activateurs des cellules inflammatoires ont déjà été décrits dans les paragraphes précédents. Plus spécifiquement, l'activation des neutrophiles semble être associée à la présence du complément activé, à la canulation veineuse nécessaire pour l'établissement du circuit de CEC et à l'hypothermie induite sous pompe et est certainement potentialisée par les cytokines et endotoxines environnantes⁴³. Une fois les neutrophiles activés et attirés aux sites de dommages endothéliaux, leur rôle dans la production de dommages tissulaires additionnels est, quant à lui, bien connu⁸³⁻⁸⁵. L'activation et l'adhésion des neutrophiles mènent à la relâche locale d'une quantité considérable de radicaux libres, incluant des anions superoxydes, des peroxydes d'hydrogène et des radicaux -hydroxyl^{86, 87}. Ces dérivés entraînent la peroxydation des membranes lipidiques et l'augmentation de la perméabilité capillaire². Tel que déjà mentionné, ils compromettent également la biodisponibilité du NO endogène et le tonus vasculaire (cf figure 5, p.27)^{74, 88}.

Les neutrophiles sont également impliqués dans la relâche de dérivés de l'acide arachidonique, dont le thromboxane A₂, les prostablandines E₁ (PGE₁) et les prostacyclines (PGI₂)². Ces substances ayant des effets opposés sur le tonus vasculaire et l'agrégation plaquettaire, l'impact global résultant de leur sécrétion dépendra de la balance relative entre leur concentration respective⁷³. Également dérivés de l'acide arachidonique, les leucotriènes sont cependant générés grâce à la lipooxygénase-5 plutôt que via la cyclooxygénase⁸⁹. Leur fonction varie selon le type de leucotriènes générées. Les leucotriènes B₄ sont augmentées lors de chirurgies avec CEC⁹⁰ et ont un effet de chimiotactisme sur les neutrophiles et d'augmentation de la perméabilité capillaire. L'augmentation des dérivés de l'acide arachidonique a été associée dans différents modèles animaux et humains à l'hypertension pulmonaire, à la dysfonction myocardique, au SDRA et à la défaillance multisystémique².

L'activation des neutrophiles, directement ou via l'interaction avec les cellules endothéliales, mène donc à la production de prostaglandines vasoconstrictrices et de leukotriènes et à l'inhibition du NO endogène entraînant des anomalies microvasculaires³⁵. De plus, la production massive de radicaux libres et l'augmentation du NO induit causent des dommages tissulaires directs qui, à l'extrême, peuvent se manifester par une défaillance multisystémique^{88, 97}. Ces anomalies microvasculaires attribuables au tonus vasculaire peuvent être exacerbées et entretenues par les multiples anomalies du système de coagulation primaire et secondaire, également affecté par la CEC comme nous le verrons maintenant.

1.1.2.3 Les plaquettes et l'activation du système de coagulation

Nous avons déjà mentionné plusieurs des facteurs responsables de l'agrégation et de l'activation plaquettaire au cours des sections précédentes. Cependant, lors de la CEC, ce sont toutes les composantes de la coagulation qui sont affectées⁶⁸, soit :

1. les plaquettes
2. la cascade de coagulation secondaire
3. la fibrinolyse

Ces anomalies sont bien souvent intimement reliées à la dysfonction endothéliale puisque la formation d'un thrombus passe par l'interaction entre les cellules endothéliales, les plaquettes et les facteurs de coagulation⁶⁸. Chaque composante sera maintenant décrite séparément, en débutant par les plaquettes.

Comme il a déjà été mentionné précédemment, l'agrégation plaquettaire est augmentée suite à la diminution de la production endothéliale de NO, de PGI₂ et d'adénosine⁸² et par l'augmentation des PG vasoconstrictrices provenant des neutrophiles activés³⁵. De plus, l'activation des plaquettes est stimulée par la libération massive de thrombine circulante⁹⁸, par le contact avec le circuit de CEC et par la libération de facteurs tels le PAF⁹⁹. Une fois activées, les plaquettes libèrent différentes molécules influençant à

leur tour leur propre agrégation, le tonus vasculaire et l'adhésion neutrophilique (cf figure 6, p.29)⁶⁸. Les plaquettes activées expriment des molécules d'adhésion telles la P-sélectine qui leur permettent de se lier aux neutrophiles et contribuent ainsi directement à la leucoagrégation observée lors de chirurgies cardiaques avec CEC⁶⁸. S'en suit un processus d'adhésion plaquettaire un niveau de l'endothélium et du circuit de CEC pouvant mener à la diminution de la concentration plasmatique de plaquettes⁶⁸. Généralement associée à la formation de microthrombus, cette « consommation plaquettaire » peut entraîner à l'extrême une thrombocytopénie relative et une augmentation paradoxale des risques de saignement⁶⁸.

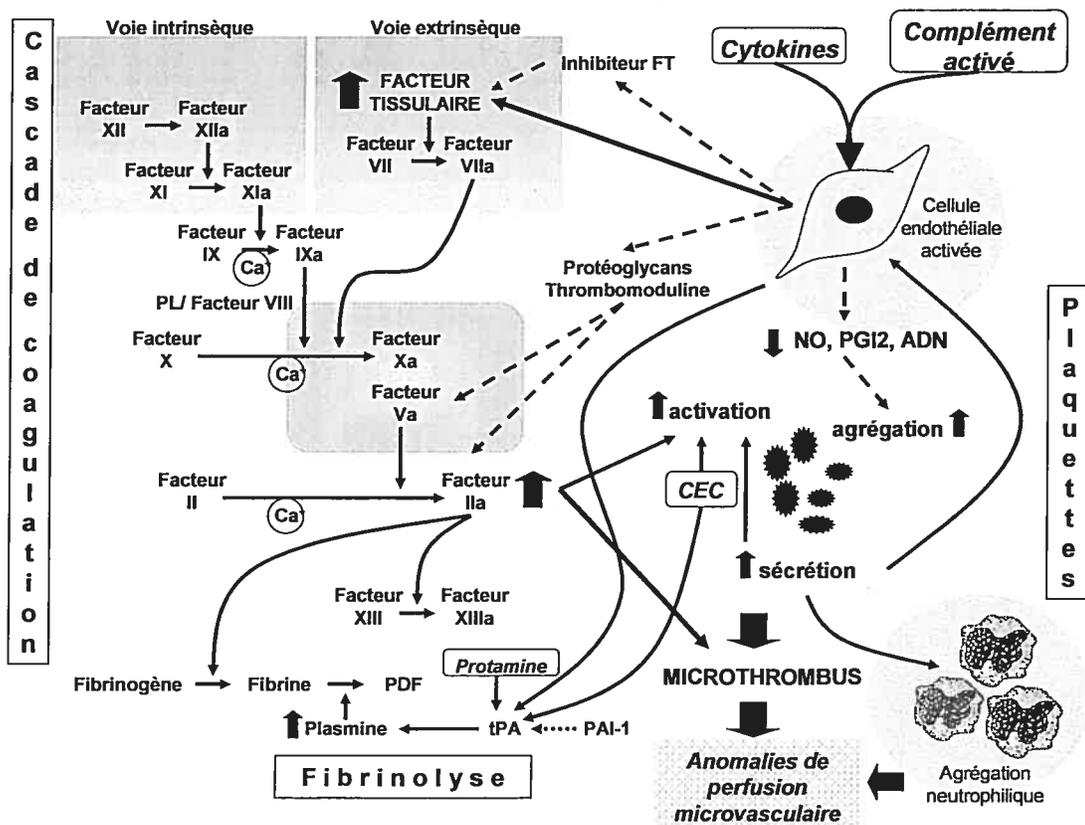


Figure 6. Interactions entre les composants du système de coagulation, les cellules endothéliales et les neutrophiles lors de la CEC. Les 3 composants du système de coagulation sont affectés par la CEC. L'augmentation de l'expression de facteur tissulaire secondaire à l'activation des cellules endothéliales et la diminution des facteurs endothéliaux régulant normalement la cascade de coagulation entraîne une

superproduction de thrombine (facteur IIa). La fibrine alors formée est en partie dégradée par une fibrinolyse stimulée par l'accumulation rapide de tPA. La thrombine, la dysfonction endothéliale et le circuit de CEC mènent à l'activation et à l'agrégation des plaquettes. Toutes les conditions sont alors réunies pour mener à la formation de caillots intravasculaires, pouvant, à l'extrême, compromettre la perfusion des organes. ADN, adénosine; CEC, circulation extracorporelle; FT, facteur tissulaire; NO, oxyde nitrique; PAI-1, inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1; PDF, produits de dégradation de la fibrine; PGI2, prostacyclines; tPA, activateur tissulaire du plasminogène. (Inspiré de Boyle *et al.*⁶⁸)

La libération massive de thrombine mentionnée ci-haut provient d'une activation soutenue de la cascade de coagulation suite à la dysfonction endothéliale, deuxième élément essentiel du système de coagulation⁶⁸. Tout d'abord, la libération d'interleukines inflammatoires et l'activation du complément peuvent induire l'expression endothéliale de facteur tissulaire, entraînant une activation systémique de la voie extrinsèque de la cascade de coagulation avec production massive de thrombine et éventuellement de fibrine⁶⁸. L'endothélium normal, de par sa localisation et sa composition, joue normalement un rôle essentiel comme « anticoagulant naturel »⁶⁸. Premièrement, les cellules endothéliales n'expriment pas constitutivement, contrairement à la majorité des autres cellules humaines, de facteur tissulaire, déclencheur de la voie extrinsèque de la coagulation⁶⁸. Ensuite, elles sécrètent à l'état basal un inhibiteur du facteur tissulaire⁶⁸. Finalement, elles expriment à leur surface des molécules « héparine-like » (protéoglycans, heparan) et la thrombomoduline, inhibant respectivement l'activation de la thrombine et des facteurs V et VIII (via les protéines C et S)⁶⁸. Toutes ces fonctions naturelles de l'endothélium se trouvent compromises par l'activation et la dysfonction des cellules endothéliales, entraînant ainsi une augmentation de la coagulation intravasculaire^{100, 101}.

L'endothélium est également impliqué dans les anomalies du troisième élément du système de coagulation, la fibrinolyse⁶⁸. En effet, la production constante par l'endothélium d'activateur de plasminogène tissulaire (tPA) permet normalement de lyser toute fibrine produite au niveau des vaisseaux, grâce à une production basale de plasmine qui la désintègre en produits de dégradation¹⁰². Au moment du passage sous CEC et lors de

l'administration de protamine, la sécrétion de tPA est anormalement augmentée¹⁰³. Même si les causes exactes de cette anomalie ne sont pas encore bien définies, il semble que l'interaction entre la thrombine et les cellules endothéliales stimule grandement la production de tPA, avec comme conséquence une libération massive de plasmine⁶⁸. L'augmentation de la fibrinolyse peut être appropriée dans un contexte d'hypercoagulabilité microvasculaire, mais peut aussi être responsable de dysfonction plaquettaire et de la consommation des principaux facteurs de la cascade de coagulation si elle devient incontrôlée (d'où l'utilité potentielle anticoagulante mais controversée car pro-thrombotique des agents anti-fibrinolytiques en chirurgie cardiaque)⁶⁸. De plus, les concentrations relatives de tous ces facteurs varient dans le temps. Ainsi, plus on s'éloigne de la CEC, plus l'hypersécrétion de tPA diminue. De façon concomitante, la sécrétion endothéliale et hépatique de PAI-1 augmente sous l'influence des cytokines inflammatoires, ramenant la balance du côté anti-fibrinolytique^{104, 105}.

En période périopératoire, l'activation des plaquettes et de la cascade de coagulation suite à leurs interactions avec les cellules endothéliales dysfonctionnelles, les neutrophiles activés et la CEC constitue un des éléments essentiels au développement d'une microthrombose dissiminée, entraînant à l'extrême la formation de caillots dans la microvascularisation et une hypoperfusion tissulaire locale à l'origine de dysfonction d'organes⁸². Plusieurs facteurs de coagulation et de fibrinolyse, comme la thrombine et le fibrinogène, peuvent alors être davantage consommés que produits, contribuant paradoxalement à une coagulopathie de consommation⁶⁸, phénomène similaire au processus de coagulation intravasculaire disséminée classique. Couplé à une dysfonction plaquettaire causée par le contact des plaquettes avec le circuit de la CEC et à un déséquilibre entre les agents activant et inhibant la fibrinolyse, ce processus peut augmenter significativement les risques de saignements postopératoires⁶⁸. Ainsi, les anomalies du système de coagulation peuvent paradoxalement conduire à des déficits de perfusion régionale par microthrombose et à des complications hémorragiques par consommation incontrôlée de l'ensemble de ses composantes.

1.1.3 Sommaire

L'activation du complément, l'ischémie tissulaire secondaire à l'utilisation de la CEC, la reperfusion sanguine au moment du retour en circulation spontanée, la libération d'endotoxines et de cytokines inflammatoires et les autres mécanismes déclenchés par le stress chirurgical lui-même mènent tous à une dysfonction endothéliale aiguë et à une activation des neutrophiles et des plaquettes. Cette dysfonction endothéliale est caractérisée par une altération du fonctionnement de l'endothélium menant à une diminution de la production de substances vasodilatatrices au profit de substances vasoconstrictrices et à l'expression de molécules provoquant l'adhésion et l'activation des neutrophiles et des plaquettes. Ces deux derniers types de cellules contribuent directement à entretenir la dysfonction endothéliale et l'ischémie par une production augmentée de facteurs inflammatoires et pro-coagulants. De plus, la libération de radicaux libres par les neutrophiles cause des dommages tissulaires directs qui mènent éventuellement aux dysfonctions d'organes observées en période postopératoire (cf figure 1, p.18).

1.2 Saturométrie cérébrale

1.2.1 Monitoring de la dysfonction endothéliale

Le plus souvent, les altérations aiguës décrites précédemment surviennent dans un contexte de dysfonction endothéliale plus chronique, caractéristique des patients sujets à des problèmes cardiovasculaires menant à une chirurgie cardiaque et associée à des facteurs de risques maintenant bien connus : tabac, hypercholestérolémie, hypertension artérielle et hyperglycémie³⁵. Les conséquences exactes de cette dysfonction chronique en contexte aigu sont encore mal définies et difficiles à quantifier. Actuellement, il existe quelques examens permettant d'évaluer la fonction endothéliale⁹, mais ceux-ci demeurent pour le moment expérimentaux et leur application dans le cadre de la chirurgie cardiaque n'a pas encore été explorée. L'examen de la réponse vasomotrice des vaisseaux à des stimuli

vasodilatateurs avec angiographie coronarienne quantitative^{106, 107}, l'étude pléthysmographique de l'artère radiale soumise à des agonistes endothélium-dépendants¹⁰⁸ et la quantification par ultrasons¹⁰⁹ de la dilatation endothélium-dépendante médiée par le flot sont des exemples de techniques utilisées pour mesurer la dysfonction endothéliale chronique. De toutes évidences, ces méthodes apparaissent peu pratiques et/ou trop invasives pour un monitoring continu, en temps réel, de la dysfonction endothéliale aiguë caractérisant la CEC⁹.

Ainsi donc, les méthodes de détection de ces processus physiopathologiques lors de chirurgie cardiaque sont très limitées. En effet, malgré un monitoring hémodynamique invasif et certains marqueurs globaux de perfusion tissulaire (saturation veineuse centrale, niveaux plasmatiques de lactates, etc.), il demeure difficile de détecter précocement une hypoperfusion locale pour éventuellement la corriger, en présence de conditions hémodynamiques systémiques grossièrement normales. Pourtant, cliniquement, certains patients subissent des complications significatives (dysfonctions cognitive, cardiaque, rénale, pulmonaire, gastro-intestinale et hématologique), malgré une apparente stabilité peropératoire^{12, 14, 15}, possiblement à cause d'anomalies de la microvascularisation entraînant des déficits de perfusion régionale³⁻⁶. Certains^{19, 110} ont suggéré que le saturomètre cérébral pourrait être un outil complémentaire à l'arsenal anesthésiologique actuel pour détecter en temps réel des anomalies locales de perfusion pouvant ainsi être précocement corrigées, avec des effets potentiels au niveau cérébral et même systémique.

1.2.2 Principes de base de la saturométrie cérébrale

L'oxymétrie cérébrale est une technologie utilisant la mesure de la transmission de la lumière pour l'obtention de la concentration d'un chromophore, molécule (comme l'hémoglobine) absorbant des photons. Elle est basée sur la loi de Beer-Lambert²⁰, qui stipule que la transmission de la lumière à travers une solution dépend de la densité des chromophores présents dans cette solution et de la longueur du trajet. Malheureusement,

l'application directe de cette loi nécessite la connaissance précise de la longueur du trajet des photons de la source au détecteur, limitée en pratique par l'hétérogénéité du tissu cérébral. Les premiers appareils d'oxymétrie cérébrale utilisaient simplement l'émission d'une onde simple continue pour le suivi dans le temps, chez un même patient, du rapport entre la demande et l'apport d'oxygène²⁰. Le développement d'appareils à résolution spatiale (2 récepteurs à différentes distances de l'émetteur procurant deux signaux provenant du cortex superficiel et du crâne) a par la suite permis de soustraire l'effet d'absorption du crâne du signal global obtenu auparavant avec un seul récepteur, sans toutefois mesurer la longueur précise du trajet optique. Les deux exemples les mieux connus de ce type de moniteurs sont la série INVOS (Somanetics Corp, Troy, MI) et le NIRO 500/1000 (Hamamatsu Photonics, UK)¹¹¹. De nouveaux appareils à résolution temporelle ou basés sur des spectromètres à modulationphasique sont en développement pour mesurer précisément les longueurs de trajet optique et les concentrations absolues d'oxy- et de désoxyhémoglobine¹¹². Cependant, pour le moment, seuls les Invos 4100 et 5100 (Somanetics Corporation, Troy, MI) ont été approuvés pour usage clinique aux États-Unis et au Canada.

Leur fonctionnement a déjà été présenté en détails par Madsen & Secher¹⁶ et Wahr¹⁷. L'appareil utilise 2 longueurs d'onde de 724 et 810 nm pour mesurer les changements d'oxygénation de l'hémoglobine. En comparant l'intensité relative des signaux correspondant à ces deux longueurs d'onde, il est possible de déterminer le rapport oxyhémoglobine/hémoglobine totale. Contrairement au saturomètre artériel conventionnel, cet appareil possède un émetteur et deux récepteurs, plutôt qu'un émetteur et un seul récepteur (cf figure 7B, p.35). Le premier récepteur, situé à 3 cm de la source lumineuse, capte la saturation provenant du tissu extra-cérébral (peau, os, dure-mère) et donne le signal superficiel. Le second récepteur, situé à 4 cm de la source lumineuse, donc disposé plus latéralement, permet l'analyse d'un signal plus profond, qui atteint le tissu cérébral¹⁹ (cf figure 7A, p.35).

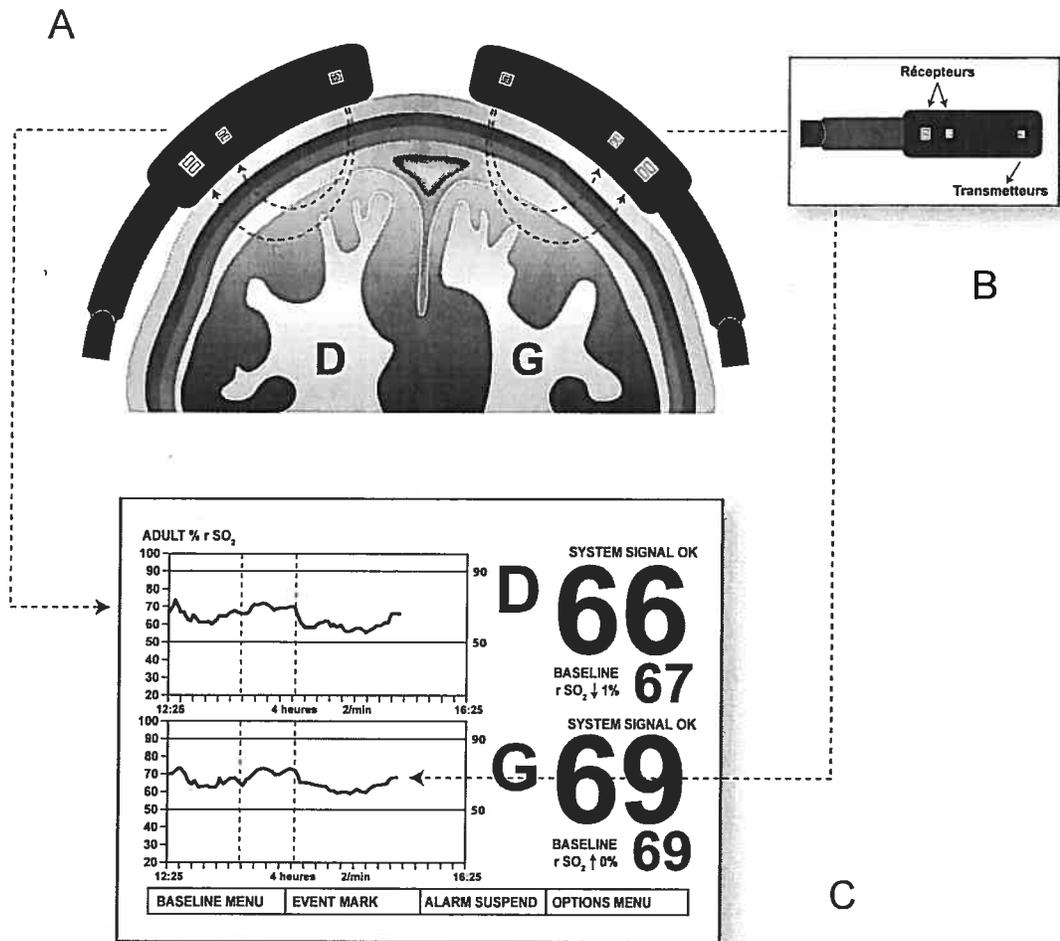


Figure 7. Positionnement des électrodes et représentation des ondes émises par le spectroscope à infrarouge (A), électrode (B) et écran d'affichage (C). (Tiré de Taillefer & Denault¹⁸, avec la permission des auteurs). *Baseline*, valeur de base.

En position frontale, ceci correspond au territoire conjoint de l'artère cérébrale antérieure et moyenne, à la jonction de deux lits vasculaires, territoire particulièrement susceptible d'être affecté par une hypoperfusion locale. L'appareil, à l'aide d'un algorithme mathématique (qui varie d'un modèle à l'autre), soustrait du signal total le signal superficiel pour ne donner que la valeur du signal profond correspondant au tissu cérébral. Ce signal provient d'une région corticale où l'on estime que 75% du sang est d'origine

veineuse^{113, 114}. Celui-ci permet principalement de détecter un changement entre l'apport et la consommation d'O₂. La saturométrie cérébrale est donc probablement à la fois un reflet du débit cardiaque, de la fonction endothéliale régionale et d'événements strictement locaux perturbant l'apport en oxygène (une embolie artérielle cérébrale, par exemple).

Une autre spécificité du saturomètre cérébral est qu'il offre l'avantage, par rapport au saturomètre conventionnel, de procurer, par la sélection spécifique de la composante constante du flot de photons pour fins d'analyse, une lecture de valeurs même en l'absence de pulsativité du flot, d'où son intérêt en chirurgie cardiaque pendant la CEC, où l'absence de pulsation artérielle empêche d'obtenir un monitoring continu de la saturométrie artérielle et par conséquent de l'oxygénation systémique.

En pratique, les deux électrodes autocollantes porteuses de l'émetteur et des récepteurs sont apposées sur le front du patient (cf figure 7A, p.35). Elles sont connectées à un moniteur qui analyse les données et affiche les valeurs de saturation cérébrale mesurées toutes les 10 secondes. Des graphiques en temps réel sont également présentés à l'écran, avec un rappel des valeurs de base au début de la période d'observation (cf figure 7B, p.35)¹⁸. Ce monitoring cérébral non invasif est sans danger pour le patient.

Cet appareil comporte cependant des limitations liées au fait que la mesure de la concentration des chromophores est indirecte et basée sur l'absorption différentielle de photons dans un contexte où les conditions d'absorption et de dispersion sont hétérogènes et fluctuent dans le temps et d'un individu à l'autre²⁰. Les valeurs normales entre différents patients présentent donc une grande variabilité¹¹⁵ et les comparaisons directes entre les valeurs absolues de différents patients peuvent être hasardeuses. De plus, l'utilisation de deux longueurs d'ondes ne permet pas de discriminer entre les différentes formes d'hémoglobines (methémoglobine et carboxyhémoglobine, par exemple). La présence de d'autres chromophores (bilirubine, bleu de méthylène) ayant des pics d'absorption près des longueurs d'onde utilisées altère le signal optique en absorbant des photons sans modifier les concentrations d'oxy/désoxyhémoglobine qui seules, idéalement, devraient affecter la

mesure oxymétrique. Également, la contribution réelle de la perfusion des tissus non cérébraux (peau, tissus sous-cutanés, os du crâne) à la valeur de saturation cérébrale est encore débattue¹¹¹. Enfin, plusieurs ont remis en question la validité de cette mesure en présence d'une hémodilution importante entraînant de grandes variations de la concentration d'hémoglobine et de la dispersion des photons^{116, 117} ou lors d'arrêts circulatoires hypothermiques¹¹⁸.

1.2.3 Études cliniques

La validité de cette technologie a été démontrée par rapport à de nombreuses modalités, que ce soit la saturométrie jugulaire¹¹⁹, les mesures de débit cérébral¹⁶ ou les mesures polarographiques directes d'oxygène du tissu cérébral¹²⁰, ainsi que dans de nombreux contextes : en chirurgie cardiaque adulte et pédiatrique, non cardiaque, en neurochirurgie, chez les fœtus et nouveaux-nés hypoxémiques, aux soins intensifs et en cardiologie d'intervention^{16, 17, 19, 120-125}. Lorsque comparée à la saturation veineuse jugulaire, la saturométrie par spectrométrie apparaissait généralement moins sensible pour la détection des désaturations cérébrales, à une exception près¹⁸. Kadoi *et al.*¹²⁶ ont démontré un taux supérieur de détection de désaturations cérébrales avec la saturométrie cérébrale, comparativement à la saturation veineuse jugulaire. En fait, ces deux mesures ne reflètent probablement pas exactement la même réalité, la saturation veineuse jugulaire représentant une mesure globale de perfusion cérébrale, alors que la saturation par spectrométrie constitue davantage un indice de perfusion microvasculaire régionale²⁰. La saturation jugulaire provient exclusivement du système veineux, avec un territoire de drainage correspondant typiquement à l'hémisphère cérébral ipsilatéral, mais variant significativement d'un individu à l'autre¹²⁷. Or, lors de la CEC, il a été démontré, grâce à des études fonctionnelles en résonance magnétique de cerveaux de porc, que la distribution des zones de désaturation était très focale et inhomogène²⁰. De plus, le choix du positionnement des électrodes au niveau du cortex frontal en chirurgie cardiaque est physiopathologiquement en accord avec l'observation de nombreux déficits cognitifs

postopératoires, difficilement expliqués par des mécanismes purement thromboemboliques^{120, 124}. Des désaturations au niveau de cette région ont été associées à des problèmes d'orientation²² et au déclin neurocognitif postopératoires^{128, 129}. Mentionnons finalement que le monitoring via la saturation veineuse jugulaire exige l'insertion d'un cathéter veineux spécifique, plus invasif que l'installation du saturomètre cérébral.

Pour la saturométrie cérébrale mesurée par spectroscopie par infrarouge, les valeurs normales chez le sujet sain éveillé sont de $65 \pm 9\%$ ¹⁹, mais chez des patients subissant une chirurgie cardiaque, elles varient de 47 à 83%¹¹⁹ et atteignent même 20 à 58% chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique²⁰. La différence entre les valeurs de saturation hémisphérique droite et gauche est inférieure à 10 % dans 95 % des cas²⁰. Des valeurs entre 0.3 et 95 % ont été rapportées chez des patients décédés, faisant dire à plusieurs que l'interprétation d'une valeur absolue est limitée par l'important chevauchement entre des valeurs normales et pathologiques entre les sujets¹¹¹. Cependant, la variation intra-individuelle des valeurs de saturométrie cérébrale dans le temps serait un bon marqueur des changements réels dans la balance entre l'apport et la consommation cérébrale en oxygène, information cliniquement utile pour le monitoring et le traitement potentiel des patients¹⁹.

Taillefer & Denault¹⁸ ont récemment présenté une revue systématique de la littérature sur l'utilisation de la saturométrie cérébrale en chirurgie cardiaque, incluant 48 études et près de 6000 patients. Ils concluaient à une qualité sous-optimale des études réalisées sur le sujet, avec seulement un essai randomisé contrôlé disponible et plusieurs résultats publiés uniquement sous forme d'abstract (80%). La plupart d'entre elles comportait des limitations méthodologiques significatives compromettant l'interprétation des résultats ou leur généralisation, dont une petite taille d'échantillon, un design rétrospectif ou non randomisé et la sélection de patients limitée à une seule institution ou à un seul chirurgien. Plus de 85 % des études étaient en effet de niveau IV ou V (études

rétrospectives avec contrôles historiques ou séries de cas). Différents appareils se basant sur la technologie de spectroscopie cérébrale par infrarouge ont été utilisés dans les différentes études. De façon peu surprenante, les résultats rapportés étaient donc souvent contradictoires.

Une première série d'études concerne la capacité de prédire le pronostic post-opératoire neurologique et global du patient en fonction de la présence et de la sévérité de désaturations cérébrales observées lors du monitoring intraopératoire. Une valeur de base de saturométrie cérébrale inférieure à 50% semble être associée à un risque augmenté de complications (déficits cognitifs et/ou durée de séjour prolongée) après une chirurgie cardiaque^{130, 131} ou non cardiaque¹³². Plusieurs études suggèrent que des désaturations sévères et/ou prolongées en cours de chirurgie sont également associées à des déficits neurologiques plus graves^{21, 22, 27, 128, 130, 133-136}. En deçà d'une saturation cérébrale de 50% et/ou lors d'une chute relative de 20 % de la valeur de base, la présence de dysfonction cérébrale (mesurée par EEG et potentiels évoqués somatosensoriels) et une détérioration clinique chez des sujets conscients subissant des procédures représentant un risque d'hypoperfusion cérébrale (épreuve de table basculante, implantation de défibrillateurs cardiaques, clampage carotidien, etc.) ont été notés^{19, 20, 137}.

Dans la plupart des études interventionnelles, une diminution relative de 20% de la valeur de base ou une valeur inférieure à 50% représentait donc une indication de traitement^{24, 129, 130, 133, 137}, bien que ces seuils n'aient pas été associés de façon constante à un moins bon pronostic neurologique dans la littérature¹³⁸⁻¹⁴². Il apparaît difficile de déterminer la sensibilité et la spécificité de ces seuils pour la détection de complications neurologiques ou systémiques lors de chirurgies cardiaques, puisque plusieurs études sont rétrospectives, avec des définitions et des mesures de points d'aboutissement variables. Certaines études^{140, 143-145} effectuées dans le contexte d'endartérectomies carotidiennes sont également contradictoires. Roberts *et al.*¹⁴³ ont rapporté l'apparition de symptômes neurologiques lors d'endartérectomies carotidiennes chez des patients éveillés lors d'une

baisse relative de 27 à 31%, comparativement aux patients sans symptôme neurologique avec une baisse relative maximale de 23%. Chez 100 patients subissant le même type de chirurgie, Samra *et al.*¹⁴⁴ n'ont pu déterminer de seuil cliniquement significatif étant donné la grande variabilité des valeurs de saturations cérébrales lors de la procédure. Dans une étude subséquente¹⁴⁰, les mêmes auteurs ont déterminé qu'une baisse relative de 20% de la saturation cérébrale lors d'une endartérectomie carotidienne avait une sensibilité de 80% et une spécificité de 82.2% pour le développement de symptômes neurologiques, avec un taux de faux-positifs de 66.7% et de faux-négatifs de 2.6%. La faible valeur prédictive positive de ce seuil remettait en question, selon eux, son utilité clinique. Finalement, Mille *et al.*¹⁴⁵ ont utilisé une analyse de ROC pour déterminer le seuil optimal de saturation cérébrale pour prédire le risque de déficits neurologiques post-endartérectomie carotidienne sous anesthésie générale. Pour un seuil optimal de 11.7% (baisse de saturation cérébrale par rapport à la valeur de base), la sensibilité et la spécificité étaient respectivement de 75% et 77%. Un seuil de 20% avait cependant une spécificité de 98%, avec cependant une plus faible sensibilité à 30%. Il est donc clair que la valeur absolue ou la baisse relative de saturation cérébrale qui représente un risque réel pour le patient est encore mal définie.

Cependant, certaines études prospectives (avec contrôles historiques) visant le maintien d'une saturation cérébrale au-delà de ces seuils ont permis une amélioration des paramètres neurologiques^{23, 25, 26, 28, 125, 146}, rénaux²⁶ et pulmonaires^{23, 125} en période postopératoire, avec une diminution des durées de séjour hospitalier^{23, 25-28, 31, 130, 147, 148} et aux soins intensifs^{27, 31, 130, 147}. La correction des désaturations faisait appel à l'utilisation de vasopresseurs ou à un flot de pompe majoré pour augmenter la pression artérielle moyenne, à l'augmentation de la fraction inspirée en O₂, à l'augmentation de la PCO₂ par hypoventilation, à l'utilisation des substances vasodilatatrices comme la NTG IV, à l'augmentation de la profondeur de l'anesthésie ou à la transfusion de culots globulaires aux patients hémodilués²⁰. Malheureusement, puisque la quasi-totalité de ces études ont été présentées sous forme d'abstract, il est impossible de décrire et de comparer avec précision les différents protocoles d'intervention utilisés, ni de spécifier le nombre et la sévérité des

épisodes de désaturation détectés. Grâce à l'ensemble de ces méthodes, Edmonds a rapporté des taux de correction de désaturation cérébrale atteignant 93 % chez des patients subissant une revascularisation myocardique¹⁹. Plusieurs des interventions proposées présentent cependant des limitations²⁰. Ainsi, l'hypercapnie permissive a été démontrée efficace pour corriger des épisodes de désaturations cérébrales. Cependant, l'augmentation de la demande myocardique en O₂ causée par la tachycardie réflexe et l'augmentation du débit cardiaque secondaire à l'hypercapnie utilisée hors CEC peut être problématique en situation d'ischémie relative et avoir un impact globalement néfaste pour le patient²⁰. Les transfusions de culots globulaires ne sont également pas universellement efficaces pour corriger les désaturations cérébrales, probablement à cause de la capacité variable des érythrocytes transfusés à transporter et à libérer de l'O₂¹⁴⁹. Globalement, sur 15 études rétrospectives ou prospectives non randomisées adressant les impacts de ce type d'interventions, 13 ont démontré des bénéfices cliniques pour le patient. Une des 2 études rétrospectives négatives n'incluait pas de protocole spécifique d'interventions en cas de désaturation³⁰.

Trois études randomisées^{29, 150, 151} ont maintenant été publiées sur les effets d'une intervention intraopératoire lors d'une chute de saturation cérébrale sur le pronostic des patients. La première²⁹ (présentée sous forme d'abstract), adressant le bénéfice potentiel d'une intervention thérapeutique basée sur l'observation de désaturations cérébrales en cours de chirurgie cardiaque, incluait 98 patients devant subir des pontages coronariens. Ceux-ci ont été randomisés à une stratégie basée sur le maintien de la saturation cérébrale au-dessus de 75% de leur valeur de base respective ou au traitement standard, sans monitoring cérébral. Les auteurs n'ont pu démontrer de différence statistiquement significative au niveau des complications cliniques, mais la durée de séjour des patients sous monitoring cérébral a été significativement réduite (7.6 vs 10 jours). La deuxième étude¹⁵⁰, basée sur les mêmes critères d'intervention, incluait 186 patients et a démontré une diminution des complications adverses dans le groupe monitoré, y compris une diminution du nombre d'ACV (1 vs 3 dans le groupe contrôle). Finalement, Baker et al.¹⁵¹

ont présenté des résultats préliminaires sur les 87 premiers patients d'une étude devant en compter 300. En intervenant en cours de chirurgie cardiaque pour une saturation cérébrale inférieure à 50% ou lors d'une baisse relative de 20%, les patients monitorés présentaient une durée de séjour plus courte.

Étant donné la qualité limitée et les résultats contradictoires des études publiées à ce jour concernant le monitoring par spectroscopie à infrarouge lors de chirurgie cardiaque¹⁸, il est difficile de tirer des conclusions fermes quant à son utilisation et à ses bénéfices potentiels. Le monitoring de la saturation veineuse cérébrale par spectroscopie par infrarouge lors de chirurgies cardiaques avec CEC permet de détecter de façon non invasive des épisodes de désaturation cérébrale. Ces épisodes pourraient témoigner, du moins chez certains patients à haut risque, d'hypoperfusion cérébrale associée à des complications cliniques en période postopératoire. Cependant, la sensibilité et la spécificité de ce type de moniteur dans ce contexte clinique demeurent mal définies et les seuils d'intervention généralement utilisés en clinique ont été établis sur la base de données contradictoires, acquises dans des contextes cliniques variables¹¹¹. Certains semblent avoir développé des stratégies d'intervention en cours de chirurgie pour corriger les désaturations observées^{26, 28, 152}. Ces interventions pourraient ainsi améliorer le pronostic neurologique des patients, ainsi que la morbidité post-opératoire et la durée de séjour hospitalier¹¹⁰. Cependant, ces bénéfices potentiels doivent être confirmés par des études de meilleure qualité qui pourront également définir la stratégie optimale d'intervention. La NTG IV était incluse dans certains des protocoles d'intervention utilisés dans les études publiées^{23, 27}. Nous décrivons dans la section suivante les effets physiologiques de ce médicament.

1.3 Nitroglycérine intraveineuse

1.3.1 Mécanismes d'action

La NTG IV agit à titre de donneur de NO au niveau cellulaire (plus précisément au niveau des fibres musculaires lisses), soit directement, soit via la production de S-nitrosothiol³⁵. Elle augmente le niveau de GMPc intracellulaire, entraînant une diminution du calcium intracellulaire via sa séquestration dans le réticulum endoplasmique et la relaxation des cellules musculaires lisses des vaisseaux^{32, 69} (cf figure 8, p.45). De larges canaux de conductance potassique (K^+) activés par le calcium (Ca^+) seraient également impliqués dans la modulation de la réponse vasculaire à la voie métabolique du NO-GMPc. Leur activation mènerait à une hyperpolarisation des membranes des cellules musculaires lisses et donc à une vasodilatation vasculaire¹⁵³. Le NO exogène semble donc très similaire au NO endogène, aussi appelé "*endothelium derived releasing factor*" (EDRF), dont la demie-vie est très courte (environ 5 secondes), avec un métabolisme dépendant des radicaux superoxydes³⁵.

Tel que décrit précédemment, la régulation du tonus vasculaire dépend en grande partie de facteurs endothéliaux, mais aussi de facteurs indépendants de l'endothélium⁶⁹. Les facteurs endothéliaux-dépendant, à l'exception de l'endothéline et du thromboxane A2, ont majoritairement un effet vasodilatateur (cf figure 4, p.23)³⁵. Ils sont médiés en grande partie par la formation de NO endogène, produit à partir de la L-arginine grâce à l'activité de la NO synthase (NOS). La NOS existe sous trois isoformes⁶⁹. L'isoforme I s'exprime de façon limitée au niveau du cerveau et y est responsable de la production locale de NO, ayant un effet sympathicolytique. L'isoforme II est une enzyme inductible des macrophages et des neutrophiles, responsable en partie de leurs effets cytotoxiques. L'endothélium et les cellules musculaires lisses expriment également une isoforme inductible (semblable au type II des macrophages) non modulée par la calcium-

calmoduline, produite lors de la stimulation des vaisseaux par de multiples cytokines (lors d'un sepsis, par exemple), alors à l'origine de vasodilatation incontrôlée et donc, d'hypotension^{66, 69}.

Toutefois, la principale enzyme exprimée constitutivement par l'endothélium est l'isoforme III, régulée par la calcium-calmoduline¹⁵⁴. La production basale de cette isoforme est modulée, via la stimulation d'un récepteur ou non, par différents facteurs: plaquettaires (adénosine, sérotonine, thrombine), hormonaux (angiotensine II, histamine, vasopressine, bradykinine), hydrodynamiques ("*shear stress*" ou force tensionnelle associée au flot) et neurotransmetteurs (acétylcholine, norépinéphrine, sérotonine, substance P) (cf figure 8, p.45)¹⁵⁵.

D'autres facteurs (métaboliques, neuronaux, myogéniques), indépendants de l'endothélium (et donc du NO), peuvent également influencer le tonus vasculaire, ayant un effet vasoconstricteur ou vasodilatateur⁶⁹. Le calibre des vaisseaux influence largement quels facteurs (endothéliaux ou non) influenceront le plus le tonus vasculaire. Par exemple, les artères coronariennes épicaudiques sont principalement influencées par des facteurs endothéliaux, et parfois neurohormonaux¹⁵⁶. Les artérioles coronariennes sont, pour leur part, davantage dépendantes de facteurs non endothéliaux (métaboliques et myogéniques), bien que les mécanismes vasodilatateurs médiés par le NO y jouent également un rôle important⁶⁹.

En résumé, le tonus des vaisseaux dont l'endothélium est intact dépend de la balance délicate entre les effets vasodilatateurs endothéliaux-dépendant du NO et les effets majoritairement vasoconstricteurs de la stimulation neuronale et de la réponse myogénique. En présence de dysfonction endothéliale, comme c'est le cas dans de multiples conditions inflammatoires, il se produit un déséquilibre favorisant une vasoconstriction pouvant compromettre la perfusion locale. L'hypoxie relative ainsi créée contribue d'autant plus à la vasoconstriction locale, en inhibant le niveau basal de NO produit³⁵. C'est alors que des agents permettant la production de NO exogène, comme la NTG IV, pourraient avoir un

effet bénéfique⁶⁹. Il existe en effet des évidences révélant que la génération de NO via la NTG est potentialisée par l'hypoxie locale, du moins dans un modèle *in vivo* de lapin¹⁵⁷.

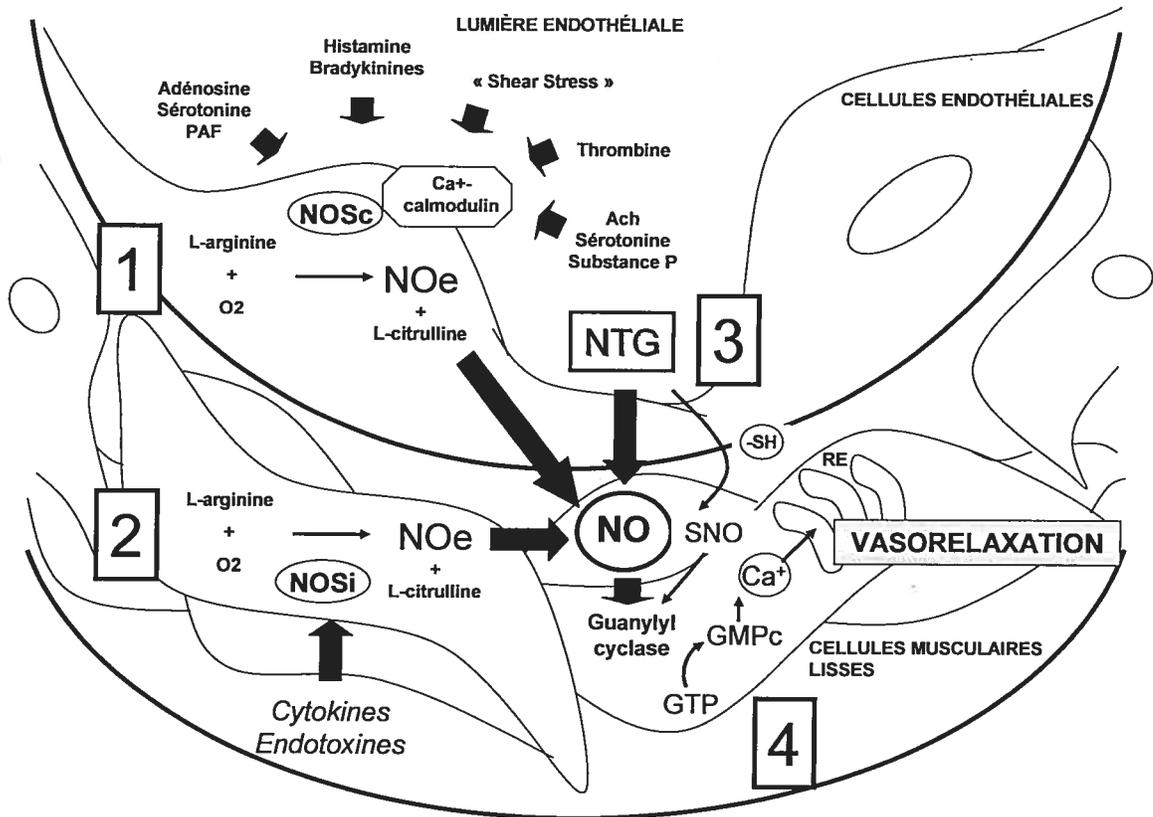


Figure 8. Synthèse et mécanismes d'action du NO. 1) La NO synthase constitutive (NOSc) de l'endothélium sain permet la production de NO endogène (NOe) ensuite utilisé par les cellules musculaires lisses¹⁵⁵. 2) Lors de conditions pathologiques, différents types de cellules peuvent exprimer la NO synthase induite (NOSi), menant à une production accrue de NO endogène¹⁵⁵. 3) La NTG peut être biotransformée par les cellules endothéliales directement en NO exogène ou en S-nitrosothiol (SNO)³². 4) Le NO et le S-nitrosothiol stimulent la guanylyl cyclase, causant une augmentation de la GMPc qui entraîne l'entrée de calcium dans le réticulum endoplasmique et une vasorelaxation subséquente³². Ach, acétylcholine; Ca⁺, calcium; GMPc, guanosine monophosphate cyclique; GTP, guanosine triphosphate; NO, oxyde nitrique; NTG, nitroglycérine; PAF, facteur d'activation des plaquettes. (Inspiré de J.L. Metha³⁵.)

L'efficacité des nitrates comme donneurs de NO dépend également de leur métabolisme au niveau vasculaire. Les veines et les larges vaisseaux sont plus efficaces pour transformer les nitrates en NO que les vaisseaux de la microcirculation¹⁵⁸. Cependant, l'effet de la NTG semble s'exercer préférentiellement au niveau des segments vasculaires qui expriment une déficience en NOS endogène et donc une dysfonction endothéliale⁶⁹.

L'estimation de l'effet réel *in vivo* de la NTG est compliquée par le fait que son administration influence également le métabolisme du NO endogène et ce, de façon préférentielle chez certains types de patients comme les diabétiques¹⁵⁹. En effet, Matata & Galiñanes¹⁶⁰ ont démontré que chez des patients diabétiques, les taux des métabolites de NO (nitrites) et de GMPc urinaires et sanguins étaient supérieurs aux taux de sujets non diabétiques après leur chirurgie cardiaque. Ces taux augmentaient de façon significative uniquement chez les diabétiques après la CEC. Cette augmentation pouvait être annulée par l'administration de NTG en cours de chirurgie. Les causes de ces différences demeurent encore obscures, mais le NO exogène a probablement un effet de rétroaction négative sur la NOS constitutive et réduit peut-être la translocation intracellulaire de l'arginine permettant la production de NO endogène. Le maintien d'un niveau élevé de GMPc malgré la diminution de production des métabolites de NO chez ces patients laisse croire que la NTG pourrait activer la production de GMPc via d'autres mécanismes que celui du NO. Dans une étude subséquente¹⁶¹, les mêmes auteurs ont confirmé que le stress oxydatif et l'augmentation de marqueurs inflammatoires causés par la CEC étaient plus importants chez les diabétiques comparativement aux non-diabétiques. De plus, la perfusion de NTG IV (1 ug/kg/min) avant et pendant la CEC réduisait le stress oxydatif chez les diabétiques seulement et avait un effet différent sur les marqueurs de la réponse inflammatoire des deux groupes. Murkin *et al.* ont publié les résultats d'une analyse de sous-groupe¹⁶² s'intéressant aux patients diabétiques à partir de leur étude interventionnelle sur une valeur de saturométrie cérébrale diminuée mentionnée précédemment¹⁶³. Ces patients semblaient

bénéficier tout autant de la stratégie d'intervention proposée que les patients non-diabétiques, avec une diminution significative de leur durée de séjour hospitalier.

1.3.2 Effets hémodynamiques

Les effets vasodilatateurs de la NTG IV décrits précédemment en ont fait un agent de choix dans le traitement de l'hypertension artérielle aiguë³². La NTG IV est en effet utilisée en chirurgie cardiaque depuis 1975¹⁶⁴. Les propriétés les mieux connues des dérivés nitrés sont certainement leurs effets hémodynamiques. Dès le milieu des années 70, Kaplan *et al*^{34, 164} ont décrit, dans une série d'études effectuées dans un contexte d'hypertension artérielle périopératoire en chirurgie cardiaque, les effets de la NTG sur la tension artérielle et le rythme cardiaque. À des doses variant entre 0.3 et 5 ug/kg/min, ils ont démontré qu'il était possible de réduire la tension artérielle (surtout systolique), les pressions de remplissage telles la pression veineuse centrale et la pression pulmonaire bloquée (*wedge*), avec cependant une augmentation de la fréquence cardiaque à plus haute dose, particulièrement chez les patients avec une pression de remplissage ventriculaire gauche normale ou diminuée³³. Le double-produit (fréquence cardiaque X tension artérielle), marqueur de la consommation myocardique en O₂³⁴, demeurait tout de même favorable. De façon intéressante, lorsque étudiée chez des patients sains normotendus, la NTG n'avait pas d'effet hémodynamique significatif, malgré des doses testées allant jusqu'à 2 ug/kg/min¹⁶⁵. De plus, le contrôle de l'hypertension artérielle en cours de CEC s'est avéré beaucoup plus difficile qu'en circulation spontanée dans deux études adressant cette question^{164, 166}. Plusieurs autres études en chirurgie cardiaque ont confirmé ces résultats (cf. tableau I, p.49).

Sorkin *et al.* présentent également, dans un article de revue sur la NTG IV, un excellent résumé des études publiées sur ses effets hémodynamiques chez des patients souffrant de défaillance cardiaque ou de maladie coronarienne³³. Ils notent, entre autres, qu'à faibles doses, l'effet vénodilatateur de la NTG prédomine, alors qu'à doses plus

élevées, l'effet artériel augmente considérablement^{167, 168}. De façon constante, la NTG semble diminuer les pressions de remplissage des ventricules droit et gauche, ainsi que les résistances vasculaires périphériques si celles-ci sont anormalement élevées³³. Les effets sur le volume d'éjection et les indices de travail cardiaque démontrent davantage de variabilité dans les différentes études, avec un effet neutre ou négatif en présence d'un coeur sain, mais un effet favorable en cas de défaillance cardiaque³³. Dans ce contexte, la diminution des pressions de remplissage anormalement élevées réduira le travail myocardique, alors que la diminution de la post-charge permettra un meilleur volume d'éjection, sans changement majeur de tension artérielle systémique ni tachycardie réflexe³².

Tableau 1. Résumé des études traitant des effets hémodynamiques de la nitroglycérine intraveineuse en chirurgie cardiaque

Étude	Année	N	Devis de recherche	Critères d'inclusion ^a	Type de chirurgie	Intervention	Dose ^b	Points d'aboutissement	Résultats
Kaplan ¹⁶⁹	1976	20	Étude prospective	HTA intraopératoire FEVG normale	PAC	NTG IV	0.96 ug/kg/min	Effets HD et anti-ischémiques	↓ PAS / PAD / PAM / PVC / PABP / IRVS / ITEVG* ↓ sous-décalage ST* (50% des patients) ↓ double-produit / index tension-temps* (marqueur de consommation d'O ₂ myocardique)
Kaplan ¹⁷⁰	1979	20	Étude prospective	HTA intraopératoire FEVG normale	PAC	NTG IV vs NP IV	32, 64, 96 ug/min vs 20, 30, 40 ug/min	Effets HD et anti-ischémiques	↓ PVC / PABP / PAS / PAD / PAM* dans les 2 groupes ↑ FC* à la plus haute dose dans les 2 groupes ↓ CMO ₂ dans les 2 groupes* ↓ pression perfusion coronarienne avec NP* ↓ sous-décalages ST : 8/10 (NTG) vs 6/10 (NP) ↑ sous-décalages ST : 0/10 (NTG) vs 3/10 (NP)
Kaplan ¹⁷¹	1980	30	Étude prospective	HTA intraopératoire (> 160) / PABP > 18 / Double-produit > 12000 / Triple index > 150 000 / ST - 1mm	PAC	NTG IV	110 ug /min (dose moyenne pré-CEC) 230 ug/min (dose moyenne per-CEC)	Effets HD comparatifs entre 23 patients avec FEVG normale vs 7 patients avec FEVG < 50 %	↓ 20 mmHg PA et 8 mmHg PABP dans les 2 groupes, mais dose de NTG IV requise plus élevée si FEVG < 50 % (105 vs 150 ug/min*) 66 % de contrôle de HTA per-CEC vs 87 % pré-CEC*, malgré des doses plus importantes (230 ug/min vs 110 ug/min*)
Kaplan ³⁴	1980	85	Étude prospective	HTA post-opératoire	PAC (66) RV (19)	NTG IV vs NP IV	0.31 ug/kg/min vs 0.83 ug/kg/min	Effets HD et toxicité	↓ PA / PVC* dans les 2 groupes ↑ FC* dans les 2 groupes ↓ PAP / PABP supérieure avec la NTG* MetHb normale dans le groupe NTG
Ellie ¹⁶⁵	1981	21	Étude prospective	HTA post-CEC (PAM ≥ 90) et patients normotendus	PAC (8) RV (10) Autres (3)	NTG IV	0.5, 1, 2 ug/kg/min	Effets HD comparatifs entre 14 patients hypertendus et 7 patients normotendus	Chez normotendus : ↔ PA / PVC / PABP / FC / IC / IRVS Chez hypertendus : 0.5 ug/kg/min : ↓ PVC (-20%)* / ↓ PABP (-20%)* 1 ug/kg/min : ↓ PA (-20%)* / ↓ IC (-13%)* / ↓ PVC (-26%)* / ↓ PABP (-28%)* 2 ug/kg/min : ↓ IRVS (-17%)* / ↓ PA (-25%)* / ↔ IC si maintien de PVC avec réplétion volémique ↔ FC à toutes doses

Flaherty ¹⁷²	1982	17	Étude prospective pseudo-randomisée croisée	HTA aiguë jusqu'à 3 h post-CEC (PAM ≥ 95)	PAC	NTG IV vs NP IV	304 ug/min vs 95 ug/min	Effets HD comparatifs entre les 2 médicaments	<p>↓ TAM (-25 mmHg)* / IRVS (-13 U)* dans les 2 groupes</p> <p>↑ FC (+8/min)* dans les 2 groupes</p> <p>↑ IC (+0.5 l/min/m²)* dans groupe NTG seulement</p> <p>↔ PAP / PVC (patients volémiqement réplétés) dans les 2 groupes</p>
Bale ¹⁷³	1982	10	Étude prospective	HTA aiguë post-opératoire (PAS > 160 ou PAD > 110)	PAC (7) RV (3)	NTG IV	0.8 ug/kg/min	Effets HD	<p>↓ PAS (-18 mmHg)* / ↓ PAP (-6 mm Hg)*</p> <p>↓ PVC (-3 mm Hg)*</p> <p>↓ PAPB (-6 mm Hg)*</p> <p>↓ IC (-10%)*</p> <p>↑ ratio de viabilité endocardique* (marqueur de perfusion sous-endocardique)</p> <p>Action maximale en 4 minutes</p>
Mutch ¹⁷⁴	1982	20	ECR	MCAS stable pré-opératoire	PAC	NTG IV vs Placebo	0.5 ug/kg/min (1 ug/kg/min chez 3 patients)	Effets HD	<p>↓ PAM (-13 mm Hg)* / ↓ PAP (-7 mm Hg)*</p> <p>↓ PAPB (-6 mm Hg)*</p> <p>↓ PVC (-7 mm Hg)* / ↓ VEI (-3 mL/cm²)*</p> <p>↔ IC / FC / IRVS</p>
Balderman ¹⁷⁵	1986	20	ECR croisé	Stabilité HD ≥ 3 PAC FEVG ≥ 40%	PAC	NTG IV vs Épinéphrine IV vs Dobutamine IV vs NTG IV + épinéphrine IV	1.1 ug/kg/min vs 0.06 ug/kg/min vs 4.8 ug/kg/min vs 0.08 ug/kg/min (épinéphrine)	Doses requises pour une réduction de PAS à 95 (NTG) / une augmentation de 20 % de la PAS (épinéphrine et dobutamine)	<p>NTG : 1.1 ug/kg/min (↓ wedge -37%*)</p> <p>Épinéphrine : 0.06 ug/kg/min seul vs 0.08 ug/kg/min avec NTG</p> <p>(↑ ITEVD +23% / ITEVG +21%)*</p> <p>Dobutamine : 4.8 ug/kg/min (↑ IC +18 % / ↑ ITEVD +31% / ↑ ITEVG +33%)*</p>
Durkin ¹⁶⁶	1988	85	ECR double-aveugle	HTA intra/post opératoire PAS ≥ 140-160 PAPB > 18 PAM > 70 per-CEC	PAC	NTG IV vs Isosorbide dinitrate (ISDN)	3.8 ug/kg/min vs 6.5 ug/kg/min (doses requises hors CEC)	Effets HD comparatifs entre les 2 médicaments	<p>Contrôle HTA hors CEC : 83 % (NTG) vs 63% (ISDN)</p> <p>↓ PAS -30 mm Hg dans le groupe NTG*</p> <p>Contrôle HTA per-CEC : 56 % (NTG) vs 41% (ISDN)*</p>
Vecht ¹⁷⁶	1989	20	ECR	HTA post-opératoire	PAC	NTG IV vs	Jusqu'à 30 mg/h	Contrôle HTA	<p>PAS nicardipine < PAS NTG*</p> <p>↑ utilisation NP comme thérapie de sauvetage dans</p>

				FEVG normale					Nicardipine IV	(2 groupes)	systolique post-opératoire à une valeur inférieure à 110 mm Hg	le groupe NTG (3 vs 0)
Maruyama ¹⁷⁷	1990	30	Étude prospective		PAC (15) RV (15)	NTG IV + nicardipine IV vs aucun	0.25-0.5 ug/kg/min (2 groupes)	Impact sur le gradient de PA femorale sur radiale				↑ différence PAS fémorale - PAS radiale* après la CEC dans le groupe traité (valves et PAC) vs non-traité ↔ différence PAM fémorale - PAM radiale après la CEC
Seitelberger ¹⁷⁸	1990	50	ECR	Ischémie périopératoire 2-24h post-clampage	PAC	IV nifedipine vs IV NTG	Min. 10 ug/kg/min vs min. 1 ug/kg/min	Effets HD et anti-ischémiques comparatifs des 2 groupes				À 24 h: Δ PAM / PVC identiques dans les 2 groupes ↓ PAPB / PAP supérieure dans le groupe nifedipine* ↑ IC supérieure dans le groupe nifedipine*
Kieler-Jensen ¹⁷⁹	1993	9	ECR croisé	HTA post-tranplantation cardiaque	Transplantation cardiaque (TPC)	NTG IV vs PGE1 IV vs NP IV	6.6 ug/kg/min vs 12.4 ng/kg/min vs 3.3 ug/kg/min	Effets HD comparatifs entre les 3 médicaments à doses équipotentes pour une PAM à 70 mm Hg				À PAM égale ; IC / VE / PAP / PVC / PAPB du groupe PGE1 > groupes NTG / NP* RVS du groupe PGE1 < groupes NTG / NP* VEVD identique dans les 3 groupes ↑ shunt intrapulmonaire dans le groupe PGE1* seulement
Zwölfer ¹⁸⁰	1995	12	ECR double-aveugle	Bas débit cardiaque post-chirurgie valvulaire (IC < 2.5 l/min/m ² et PAPB > 12)	RV	NTG IV + Épinéphrine vs Enoximone	0.5 ug/kg/min NTG IV + épinéphrine titrée pour MAP 60-80 mmHg vs 5-20 ug/kg/min	Effets HD et effets secondaires				↑ IC* dans les 2 groupes ↓ PAPB / PVC / RVP / RVS* dans les 2 groupes ↑ index de pression de travail* dans les 2 groupes (marqueur de consommation myocardique en O ₂)
Hachenberg ¹⁸¹	1997	20	ECR double-	Régurgitation mitrale sévère	RVM	NTG IV + Dobutamine	1 ug/kg/min NTG IV +	Effets HD comparatifs				Pré/post-opératoire : ↑ IC / FC* dans les 2 groupes (NTG : +26% /

1.3.3 Prophylaxie ischémique myocardique périopératoire

Étant donné ses effets hémodynamiques favorables en termes de travail myocardique, il est peu surprenant que la NTG IV ait été considérée comme agent pour traiter l'ischémie périopératoire. Les mécanismes de cette ischémie peuvent être multiples : augmentation de la demande myocardique en O₂ suite à une poussée hypertensive ou à une augmentation de la fréquence cardiaque, vasospasme coronarien ou hypotension artérielle entraînant une diminution du flot coronarien. Les effets hémodynamiques favorables de la NTG décrits précédemment et ses effets vasodilatateurs directs au niveau coronarien¹⁸³⁻¹⁸⁶ et au niveau des artères utilisées lors des pontages¹⁸⁷ en ont fait un agent de choix dans le traitement de l'ischémie périopératoire^{188, 189}. Il n'y avait donc qu'un pas à faire pour considérer cet agent comme traitement prophylactique de l'ischémie myocardique chez des patients à haut risque, lors de chirurgies cardiaques ou non. Malheureusement, les résultats des études à ce sujet sont contradictoires³². L'évaluation de l'ischémie per-opératoire peut se faire par l'évaluation des segments ST^{190, 191} ou par analyse de la cinétique segmentaire à l'aide de l'échocardiographie transesophagienne intraopératoire¹⁹²⁻¹⁹⁴. Dans ce dernier cas, l'apparition d'anomalies segmentaires ou régionales est généralement considérée comme un marqueur d'ischémie myocardique.

L'utilisation de la nitroglycérine en relation avec l'analyse du segment ST a été initialement étudiée par au moins 3 groupes. Lors de chirurgies cardiaques, Thompson *et al*¹⁹⁵, dans une étude publiée en 1982, ont échoué dans leur tentative de démontrer l'efficacité de la NTG dans la prévention de sous-décalages ST chez 20 patients soumis de façon randomisée à une perfusion de NTG (0.5 ug/kg/min) vs placebo de l'induction au début de la CEC, malgré une incidence de changements ST de près de 50 %. Fait important à noter, la présence de changements hémodynamiques majeurs dans les deux groupes laissait soupçonner une anesthésie générale inadéquate et que seule la période avant le début de la CEC a été étudiée. Gallagher¹⁹⁶, malgré l'inclusion de 81 patients et une

perfusion de NTG de 1 ug/kg/min, n'a pu démontrer d'effet anti-ischémique à ce médicament dans une étude subséquente publiée en 1986. Trois ans plus tard, chez le même type de patients, Apostolidou *et al.*¹⁹⁷ ont également noté l'absence d'effet protecteur de la NTG perfusée à raison de 0.5 à 1 ug/kg/min, du clampage aortique jusqu'à 24 heures après la chirurgie, contrairement à un l'effet bénéfique procuré par une perfusion de nicardipine. Seule cette dernière a en effet permis de réduire de façon significative le nombre de sous/sus-décalages ST dans cet essai randomisé à double-insu.

Une autre étude¹⁹⁸ publiée en 1989 s'attardait plutôt à l'incidence d'anomalies régionales de la contractilité lors de chirurgies cardiaques. Incluant 20 patients, elle n'a malheureusement pu tirer de conclusion valide étant donné la faible incidence d'événements finalement mesurés. En 1993, Lell *et al.*¹⁹⁹ ont eux aussi étudié l'effet de la NTG sur l'incidence d'anomalies régionales de la contractilité chez trente patients devant subir une chirurgie cardiaque avec CEC. Ceux-ci ont été randomisés à une perfusion de placebo, de NTG IV à 1 ug/kg/min ou de NTG IV à 2 ug/kg/min de l'induction jusqu'à 4 heures après la fin de la chirurgie. Malgré une absence d'effet sur l'incidence de changements ST, d'infarctus du myocarde, de défaillance cardiaque ou de décès, l'incidence d'anomalies régionales de la contractilité a été réduite de 38 événements dans le groupe placebo à 20 et 15 événements respectivement dans les groupes NTG 1ug/kg/min et 2ug/kg/min. Même si cette dernière étude a permis de démontrer une différence entre les groupes sur cette variable physiologique, toute conclusion par rapport à un meilleur pronostic clinique du patient est limitée par son manque de puissance. La petite taille d'échantillon a pu également compromettre le processus de randomisation rendant les deux groupes difficilement comparables.

Devant ces résultats peu concluants, Zvara *et al* ont conçu un autre essai randomisé à double-insu (publié en 2000) incluant 40 patients devant subir une chirurgie cardiaque élective pour étudier l'effet d'une dose plus élevée de NTG, pendant une plus longue période, avec une anesthésie modifiée en fonction d'une extubation précoce²⁰⁰. La moitié

des patients ont donc reçu une perfusion de 2 ug/kg/min de NTG IV de l'induction jusqu'à 6 heures post-extubation, alors que l'autre moitié des patients a reçu un placebo. Malgré une bonne tolérance hémodynamique du médicament, aucun effet n'a été noté en termes d'infarctus cardiaque périopératoire, de changement du segment ST ou de mortalité à 30 jours. Toutefois les auteurs n'ont pas analysé la fonction régionale à l'échocardiographie. Or, il est bien connu que les anomalies segmentaires observées à l'échocardiographie apparaissent plus rapidement que les changements au niveau du segment ST¹⁹². De plus, l'utilisation de plusieurs vues transverses et longitudinales permet une détection plus importante d'anomalies de cinétique segmentaire pendant la chirurgie cardiaque²⁰¹. Néanmoins, une réduction des anomalies segmentaires à l'échocardiographie par la NTG IV n'aurait pas été une garantie d'amélioration du pronostic du patient. Encore une fois, les caractéristiques initiales significativement différentes entre les 2 groupes au départ et le manque de puissance de l'étude (en raison du petit nombre de patients) limitent les conclusions quant à l'effet de la NTG IV sur la prévention d'ischémie périopératoire en chirurgie cardiaque.

Qu'en est-il dans les cas de chirurgies non cardiaques ? Coriat *et al*²⁰² ont étudié, en 1984, l'effet d'une perfusion de NTG IV aux doses de 0.5 vs 1 ug/kg/min chez 45 patients avec angine stable (classe II ou III selon l'échelle de la Société canadienne cardiovasculaire²⁰³) devant subir une chirurgie non-cardiaque (principalement des chirurgies vasculaires). Davantage de patients randomisés à la faible dose de NTG ont souffert de plus d'épisodes ischémiques périopératoires (14/22) comparativement aux patients assignés à la plus forte dose (4/23; $p < 0.002$). Il n'y avait pas de groupe placebo. Ces résultats sont concordants avec une étude ayant précédemment démontré l'inefficacité, comparativement à un placebo, d'une perfusion de NTG à 0.5 ug/kg/min pour prévenir des épisodes d'ischémie lors de chirurgies non cardiaques¹⁷⁴. Dodds *et al*²⁰² n'ont pu, quant à eux, reproduire l'effet bénéfique noté par Coriat dans une étude publiée la même année. Les 23 patients ayant reçu une perfusion de NTG (0.9 ug/kg/min) ont souffert du même nombre d'événements ischémiques que les 22 patients ayant reçu un placebo.

Ces études présentent donc des résultats divergents, fait peu surprenant dans la mesure où les régimes anesthésiques, les populations étudiées et les méthodes de détection d'ischémie myocardique (électrocardiographique et échocardiographique) variaient considérablement, même si l'impact de ces différents facteurs sur les résultats n'est pas bien connu. Par exemple, l'impact du choix du régime anesthésique sur le risque ischémique intraopératoire est difficile à cerner, certaines études démontrant un rôle protecteur ou néfaste d'un agent ou d'une combinaison d'agents donnés sur les complications ischémiques périopératoires^{12, 204, 205}, d'autres ne démontrant aucun effet significatif²⁰⁶⁻²⁰⁹. Il est cependant raisonnable de conclure que la NTG IV n'a probablement que peu ou pas d'effets majeurs en termes de protection ischémique périopératoire lors de chirurgies cardiaques et non cardiaques, du moins aux doses étudiées. Ce médicament semblait cependant être bien toléré hémodynamiquement. Pourrait-il y avoir d'autres effets physiologiques de la NTG IV, au niveau de la microvascularisation par exemple, qui constitueraient, du moins théoriquement, un avantage dans des situations comme la chirurgie cardiaque avec CEC où on retrouve de nombreuses anomalies à ce niveau ? Ces effets moins bien connus de la NTG IV mais peut-être tout aussi importants seront abordés dans les deux prochaines sections.

1.3.4 Effets sur la livraison en O₂

Le NO endogène et exogène se lie à l'hémoglobine avec une grande affinité. Cependant, dans des conditions aérobiques, ce complexe est rapidement transformé en méthémoglobine, qui peut d'ailleurs être dosée pour évaluer indirectement les niveaux plasmatiques de NO (cf figure 9, p.57)²¹⁰. À l'inverse, dans des conditions anaérobiques, le NO forme avec l'hémoglobine (sous-unité alpha) un complexe plus stable, qui a été détecté au niveau sérique chez l'humain, malgré une tension veineuse en oxygène relativement élevée²¹¹. Il y a également de plus en plus d'évidences démontrant que la NO-hémoglobine ainsi formée a une affinité diminuée pour l'oxygène, ce qui favoriserait la libération d'O₂ en périphérie, indépendamment du flot local²¹². Si ce mécanisme peut sembler négligeable

sous des conditions normales, il pourrait devenir significatif lors de conditions pathologiques. En effet, les niveaux de NO-hémoglobine augmentent lors d'épisodes d'ischémie-reperfusion²¹³. En plus de maintenir une livraison d'O₂ maximale, ce complexe semble protéger les tissus contre l'adhésion et la transmigration des leucocytes, via une diminution des niveaux de superoxydes générés²¹¹. Ces effets semblent particulièrement importants pour le fonctionnement normal du tissu, car le rétablissement du flot sanguin après une période ischémique peut être associé initialement à une augmentation des dommages tissulaires et à une absence du retour à une fonction normale¹¹, tel que détaillé dans la section suivante.

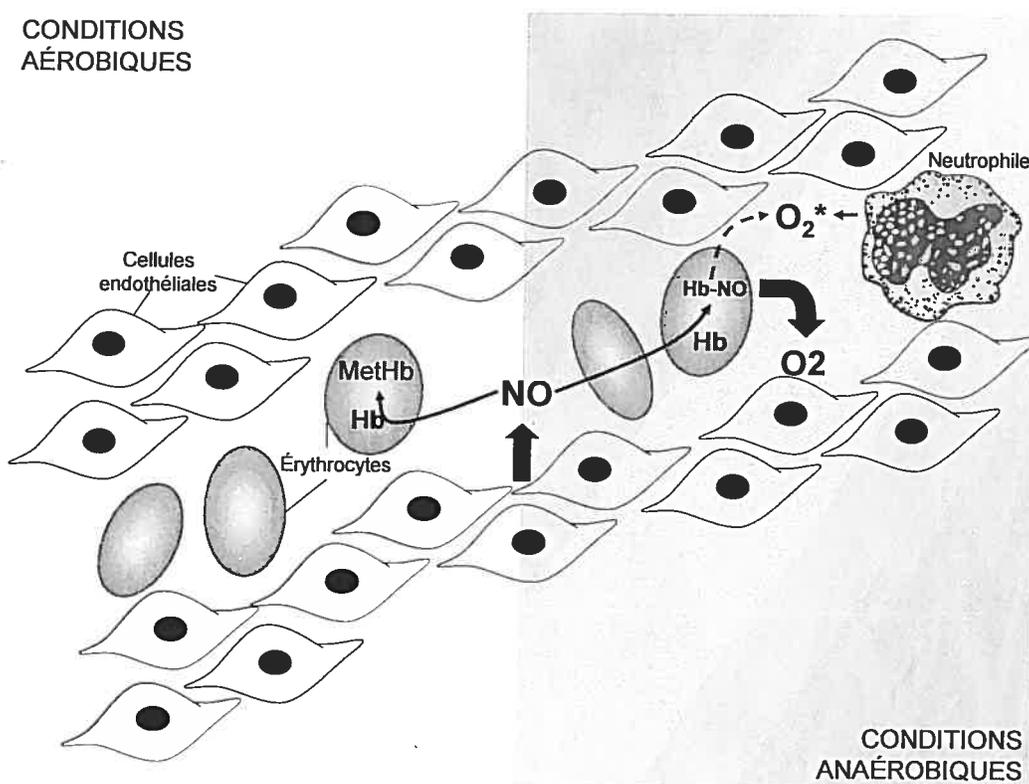


Figure 9. Interactions entre le NO et l'hémoglobine dans des conditions aérobiques et anaérobiques. Hb, hémoglobine; metHb, méthémoglobine; NO, oxyde nitrique, O₂^{*}, superoxydes. (D.P.)

1.3.5 Modèles d'ischémie-reperfusion

Le phénomène d'ischémie-reperfusion peut être facilement illustré dans le contexte de l'infarctus aigu. En effet, malgré le développement de techniques de plus en plus sophistiquées pour réouvrir l'artère obstruée, la normalisation du flot des vaisseaux épicaudiques ne se traduit pas toujours pour le patient par une amélioration immédiate de la fonction cardiaque¹¹. Malgré l'absence de nécrose cellulaire, il a été démontré que le flot régional de la microvascularisation et la fonction cellulaire demeurent sous-optimaux pour une période variable²¹⁴. L'accumulation rapide de neutrophiles dans la zone lésée au moment de la reperfusion et leurs interactions avec l'endothélium endommagé mène à la production de radicaux libres, perpétuant le cycle lésion endothéliale-vasoconstriction-ischémie⁸². L'endothélium produit initialement davantage de NO, production qui décroît ensuite rapidement et demeure dramatiquement supprimée de façon prolongée. L'adhérence neutrophilique s'en trouve augmentée et les réserves de glutathion s'épuisent alors rapidement, diminuant le pouvoir antioxydant de l'endothélium et compromettant le métabolisme des peroxy-nitrites alors formés^{11, 215-217} (cf figure 10, p.59). Cette condition, communément appelée "*stunned myocardium*" (myocarde hibernant ou sidéré) lorsqu'elle implique le cœur ischémique reperfusé, est un exemple probant des conséquences de lésions de reperfusion associées à une dysfonction endothéliale²¹⁸. Tel que précédemment illustré, le même phénomène peut être observé après une chirurgie cardiaque avec CEC durant laquelle la circulation coronarienne (ou systémique) est compromise, puis renormalisée^{11, 219}. Ce modèle d'ischémie-reperfusion a donc été utilisé pour tester l'efficacité de certaines thérapeutiques, dont l'utilisation de donneurs de NO, pour amoindrir les effets délétères de la dysfonction endothéliale ainsi induite. Une série d'études animales réalisées par Vinten-Johanson *et al.*, a également confirmé l'importance du NO dans la dysfonction endothéliale post-CEC²¹⁶, laissant croire que les modèles ischémiques myocardiques s'appliquent également à ce contexte.

En 1987, Gross *et al*²²⁰ ont étudié chez le chien l'effet de la NTG (3 ug/kg/min), en comparaison avec d'autres agents structurellement semblables, sur le pourcentage et la vitesse de raccourcissement d'un segment myocardique suite à une occlusion coronarienne de 15 minutes, suivie d'une reperfusion de 3 heures. La perfusion des médicaments à l'étude était débutée 30 minutes avant l'occlusion et se terminait au moment de la reperfusion. La NTG augmentait significativement le pourcentage et la vitesse de raccourcissement des fibres myocardiques.

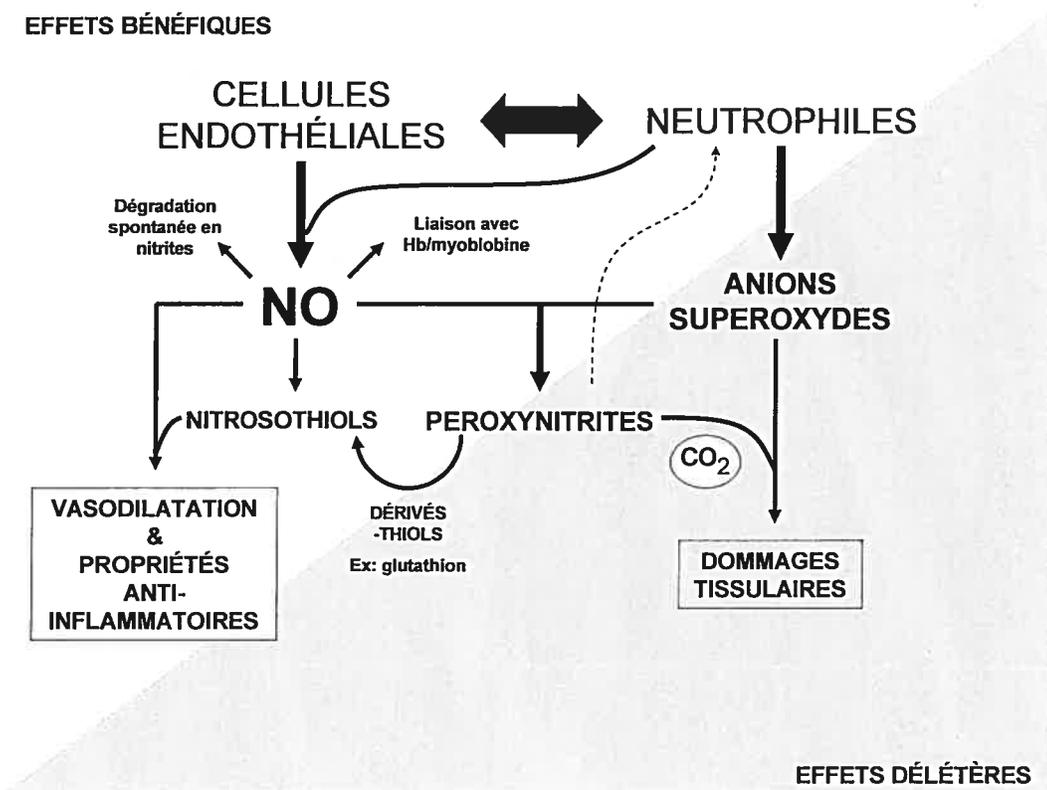


Figure 10. Production et effets physiologiques des peroxy-nitrites. Hb, hémoglobine; NO, oxyde nitrique.

De façon similaire, il a été ainsi démontré que dans un modèle canin de reperfusion myocardique²²¹, une perfusion de NTG IV (10 ug/kg/min) débutée 10 minutes avant

l'occlusion et poursuivie 4 heures post-reperfusion était plus efficace que le placebo pour réduire l'extraction en O₂ dans la zone reperfusée, même si cette valeur ne revenait pas complètement à la normale. Ainsi, le groupe NTG présentait moins de petites artères et veinules avec une saturation en O₂ basse, témoignant d'un meilleur ratio apport/consommation microrégionale en O₂.

Même si la NTG semble avoir un effet favorable dans ces modèles, les mécanismes d'action précis qui en sont responsables demeurent mal définis. Certains pensent que les dérivés nitrés reproduiraient le préconditionnement observé dans plusieurs modèles animaux²²². Ce mécanisme endogène protecteur permet une meilleure résistance à un épisode d'ischémie prolongée dans un tissu préalablement soumis à de multiples périodes d'ischémie brève²²³. En fait, le préconditionnement ischémique apparaît comme un processus comprenant 2 étapes : une phase précoce, apparaissant pendant l'épisode ischémique et se prolongeant durant 1 à 2 heures, et une phase retardée, débutant 12-24 heures post-ischémie et s'étalant jusqu'à 4 jours²²². L'adénosine semble être un acteur essentiel de ce phénomène dans certains modèles animaux, mais pas chez le rat²²³. Le NO endogène est lui aussi généré lors d'épisodes brefs d'ischémie, en faisant une cible thérapeutique intéressante. Son rôle (ainsi que celui des donneurs de NO) semble être limité dans le préconditionnement précoce²²⁴, mais deviendrait essentiel lors du conditionnement retardé²²⁵. En effet, le développement de la phase retardée du préconditionnement ischémique est inhibé expérimentalement par le blocage spécifique de la NOS endothéliale²²⁶.

Ces hypothèses ont été développées et raffinées pour mieux en comprendre le potentiel et les limitations du NO dans le préconditionnement ischémique. Banerjee et al²²⁷ ont comparé l'effet de la NTG au préconditionnement tardif endogène à 48 et 72 h chez le lapin. La sévérité du *stunning* cardiaque a été évaluée en fonction du déficit d'épaississement de la paroi myocardique en systole. Les lapins pré-traités à la NTG (2 ug/kg/min pendant 1 h, 24 heures avant 6 épisodes d'ischémie à raison de 2 / jr pendant 3

jours) ont présenté la même réduction du *stunning* myocardique au jour 1, 2 et 3 que le groupe contrôle au jour 2 et 3, reproduisant donc les effets du préconditionnement endogène tardif. Ce bénéfice était complètement inhibé par l'administration d'un inhibiteur de la protéine kinase C, laissant présager que cette molécule est un intermédiaire essentiel dans le signallement intracellulaire impliqué dans le préconditionnement induit par les dérivés nitrés. Leesar *et al*²²² ont également démontré que même lorsque administrée 24 h avant l'insulte ischémique (3 inflations d'un ballon intra-coronarien pendant 120s, séparées de 5 minutes de reperfusion), une perfusion de 4 heures de NTG IV (10-50 ug/min) protégeait le patient contre des changements du segment ST, des anomalies échographiques ou des douleurs per-procédure, et ce, avec la même efficacité que le préconditionnement immédiat offert par la première inflation pour les inflations suivantes.

Un des effets importants du préconditionnement endogène et possiblement de la NTG IV est la modulation de l'activation des neutrophiles lors de la reperfusion tissulaires. Plusieurs dérivés nitrés administrés avant la reperfusion ont en effet entraîné une diminution de l'activité myeloperoxidase dans les zones ischémiques et nécrotiques de coeurs de chien, avec une diminution de l'adhérence des neutrophiles et de leur effet contractile sur des vaisseaux isolés²²⁸. Chez l'humain, cet effet "anti-neutrophilique" a été étudié chez des patients admis avec un diagnostic d'infarctus aigu nécessitant un traitement thrombolytique²²⁹. Parmi les patients ayant démontré des signes non invasifs de reperfusion, ceux ayant reçu de façon concomitante à la thrombolyse une perfusion de NTG IV semblent avoir vu le stress oxydatif causé par la reperfusion diminuer. En effet, leur niveau plasmatique de malondialdéhyde (MDA), produit dérivé de la peroxydation des lipides, n'a pas augmenté de façon significative post-thrombolyse, contrairement au groupe n'ayant pas reçu de NTG, ou l'ayant reçue trois heures post-thrombolyse, pour lesquels les MDA ont augmentés significativement (pas de comparaison statistique directe entre les deux groupes). Malgré toutes les limitations méthodologiques de cette étude (seulement 20 vs 23 patients ; choix sous-optimal de l'analyse statistique), les résultats sont concordants avec notre compréhension actuelle des mécanismes d'ischémie-reperfusion. Plusieurs

facteurs sont certainement impliqués dans ce “préconditionnement pharmaceutique” avec probablement une variabilité d’effets en fonction du produit administré, de la dose utilisée, du moment d’administration et du modèle utilisé (animal vs humain).

Le moment d’administration du médicament semble particulièrement important. À cet effet, Bilinska *et al*²³⁰ ont étudié l’effet de la NTG sur les arythmies de reperfusion dans un modèle de rat anesthésié à thorax ouvert, en fonction du moment d’administration du médicament par rapport à la période d’ischémie. Lorsque la NTG était administrée pendant 5 minutes, 5 minutes avant l’ischémie, les arythmies malignes de reperfusion étaient presque complètement abolies. Par contre, lorsque administrée uniquement au moment de la reperfusion, la NTG augmentait le nombre et la durée des arythmies. Plusieurs hypothèses ont été évoquées par les auteurs eux-mêmes pour expliquer les bénéfices d’une perfusion débutée au moment de l’insulte ischémique comparativement à une perfusion débutée en période de reperfusion. L’inhibition de l’influx intracellulaire de Ca^{+} tel que décrit précédemment peut certainement contribuer à la diminution des arythmies de reperfusion en stabilisant la membrane cellulaire²³¹. Les effets anti-radicaux libres du NO sont un autre mécanisme d’action potentiellement responsable de ces bénéfices²³². Comment expliquer, alors, l’effet possiblement délétère de la NTG lorsque administrée uniquement au moment de la reperfusion ? Il se pourrait que les mécanismes protecteurs évoqués ci-haut n’aient pas le temps de se développer suffisamment lorsque la NTG est donnée uniquement au moment de la reperfusion²³³. De plus, la production de superoxydes étant alors à son maximum, les interactions NO exogène-superoxydes et la production d’intermédiaires toxiques comme les peroxynitrites découlant de cette interaction pourraient augmenter alors les dommages cellulaires²¹⁵.

L’interaction entre le NO et les superoxydes est complexe (cf figure 10, p.59). En effet, la disparition d’une substance jugée généralement bénéfique, le NO, et la formation de substances potentiellement toxiques, les peroxynitrites, laissent entrevoir les dangers d’une telle interaction²¹⁵. Cependant, l’élimination des superoxydes, eux-mêmes à l’origine

de dommages cellulaires, et les effets favorables des peroxynitrites dans certaines circonstances compliquent toutes prédictions en termes de conséquences cliniques réelles²¹⁵. Les peroxynitrites dérivés du métabolisme du NO (directement ou via un intermédiaire) causent des dommages cellulaires via plusieurs mécanismes²¹⁵ : 1- peroxydation des lipides, 2- fragmentation de l'ADN, 3- dommages aux lipides et aux protéines, 4- déplétion d'antioxydants plasmatiques, 5- nitration de protéines avec dysfonction tissulaire. Un des mécanismes responsables de ces dommages découle de la combinaison rapide des peroxynitrites avec le dioxyde de carbone (CO₂) causant la formation d'agents capables de nitration. Ces agents ont également été impliqués dans la coagulopathie associée à la reperfusion hépatoentérique, via une inhibition de l'expression du facteur tissulaire²³⁴. Les peroxynitrites peuvent cependant former des produits utiles, comme les nitrosothiols, lorsque combinés avec des dérivés -thiol (principalement le glutathion, mais aussi la cystéine et l'albumine), offrant une « voie sécuritaire » de désintoxication des superoxydes. Ces réactions se produisent à un rythme plus lent que la combinaison avec le CO₂ *in vitro*, mais surviennent sans aucun doute à un rythme significatif *in vivo*. Les nitrosothiols possèdent en soi des propriétés vasodilatatrices (via la GMPc et potentialisées par un endothélium intact, mais non entièrement endothélium-dépendant) et anti-inflammatoires, en plus de permettre la régénérescence de NO. Il existerait également des voies de métabolisme encore mal définies des peroxynitrites indépendantes des dérivés -thiol²¹⁵.

Un autre exemple de ce double-effet des peroxynitrites s'observe lors des lésions d'ischémie-reperfusion après l'activation des neutrophiles. Ceux-ci consomment alors une grande quantité d'O₂, indépendamment de l'activité mitochondriale, phénomène qualifié de « *burst* respiratoire » neutrophilique²³⁵. Cette réaction mène au transfert d'électrons sur les molécules d'oxygène, formant ainsi des quantités importantes de radicaux libres²³⁶. Bien que les peroxynitrites, par conséquent produits en grande quantité²³⁷, contribuent aux dommages cellulaires (des agents pathogènes ou des tissus sains), ils seraient également impliqués dans l'apoptose des neutrophiles et contribueraient de ce fait à l'autorégulation

de la réaction inflammatoire (cf figure 10, p.59). Il apparaît donc que lorsque l'interaction entre les neutrophiles et le NO produit une quantité significative de peroxy-nitrites (dans des réactions d'ischémie-reperfusion, par exemple), la présence de dérivés -thiol et de d'autres agents de désintoxification déterminera si les dommages cellulaires en seront augmentés ou si, au contraire, les tissus environnants seront relativement protégés²¹⁵.

Au moins deux autres études animales illustrent ce phénomène^{238, 239}. Chez des cœurs isolés de rats, Gupte *et al*²³⁸ ont démontré que les pressions de perfusion coronarienne, marqueur de vasoconstriction locale, lorsque anormalement élevées par une perfusion de radicaux libres (O_2^-), demeuraient paradoxalement augmentées si une perfusion de NTG était débutée en période de « washout ». Le mécanisme impliqué semble être la production accrue, sous l'influence du NO, de prostaglandines vasoconstrictives. Celles-ci ont également, lors d'une seconde étude par le même groupe d'auteurs²³⁹, été suspectées d'être responsables de l'exacerbation de la dysfonction myocardique de cœurs isolés de rats préalablement exposés à une perfusion de superoxydes lors d'une perfusion de NTG. Une augmentation de la production de peroxy-nitrites et de thromboxane A1 semblait médier cet effet. Le moment d'administration de la NTG par rapport à l'insulte ischémique semble donc primordial pour déterminer si son effet sera bénéfique ou délétère.

Le cœur n'étant certainement pas le seul organe exposé aux effets délétères des épisodes d'ischémie-perfusion ni le seul responsable des complications cliniques qui en découlent, certaines études ont voulu mesurer les conséquences d'une "nitro-protection" sur les poumons, le système digestif et les greffons cutanés²⁴⁰. Le modèle le plus étudié au niveau pulmonaire est celui du poumon transplanté et conservé dans une solution de perfusion avant d'être revascularisé²⁴¹⁻²⁴³. Dans ce modèle, l'utilisation de NTG administrée avec la solution de perfusion a été démontrée efficace pour diminuer l'oedème de reperfusion, la fraction de shunt intrapulmonaire et le dommage oxydatif causé à l'ADN des cellules épithéliales alvéolaires, de l'endothélium pulmonaire et de l'épithélium bronchique^{241, 243}. De plus, l'augmentation des résistances vasculaires et des pressions

inspiratoires de pointe en fin de reperfusion était amoindrie par l'addition de NTG à la solution de perfusion²⁴³. La NTG prévient également le collapsus alvéolaire, malgré un effet de désintégration focale au niveau des cellules alvéolaires de type II, dont les effets cliniques demeurent à déterminer²⁴². Plus récemment, l'effet de la NTG a été étudié pour des poumons prélevés chez des rats donneurs d'organes après arrêt cardiorespiratoire (« *non-heart-beating donor* »)²⁴⁴. Encore une fois, l'effet semblait bénéfique avec une augmentation de la GMPc et une diminution de la perméabilité capillaire. Ces modèles animaux *ex-vivo* n'ont toutefois pas encore été reproduits chez l'humain.

Au niveau intestinal, Dun *et al*²⁴⁵ se sont attardés à l'effet du prétraitement de la muqueuse intestinale de rats avec la NTG (5 min) avant une période d'ischémie d'une heure, suivie de 15 min. de reperfusion. Ils ont noté une amélioration significative de la morphologie du tissu intestinal, une diminution significative de l'infiltration de neutrophiles et de l'activité myéloperoxydase et une diminution de la production de lactate déshydrogénase, effets complètement abolis par l'administration d'un antagoniste sélectif du CGRP (*calcitonin gene-related peptide*), procurant un indice de plus dans la cascade moléculaire menant au préconditionnement pharmaceutique. Ainsi, la NTG, par l'intermédiaire du NO libéré, permettrait l'augmentation de production du CGRP au niveau des fibres neuronales sensibles²⁴⁶. Le CGRP se lierait ensuite à son récepteur pour déclencher la translocation et l'activation de la protéine kinase C. La cascade ainsi entraînée via l'activation de protéines tyrosine kinase²⁴⁷ et la transcription du facteur nucléaire NFκB²⁴⁸ mènerait à l'activation de canaux potassiques (K⁺) mitochondriaux ATP-dépendants, médiateur final du préconditionnement ischémique^{245, 249}.

Finalement, plusieurs modèles animaux de greffons musculaires ont également contribué à démontrer que l'utilisation de NTG pouvait avoir un rôle dans la préservation de tissus périphériques soumis à des stress oxydatifs. Des greffons musculaires de grands dorsaux de rats ont ainsi présenté moins de dommages histologiques et d'activité myéloperoxydasique 24 heures après une greffe orthotopique lorsque traités par une

perfusion de NTG pendant et après la chirurgie, comparativement à un groupe contrôle²⁵⁰. Ce bénéfice est apparu principalement au niveau de la zone distale des greffons, plus à risques de dommages ischémiques.

Plus récemment, plusieurs études s'intéressant aux mécanismes d'ischémie-reperfusion et à leur prévention/traitement ont évalué le rôle de plusieurs autres donneurs de NO (L-arginine, nitroprussiate, FK 405) sur les dommages tissulaires du foie²⁵¹, des reins^{252, 253}, du pancréas²⁵⁴, du grêle²⁵⁵, du cerveau²⁵⁶ et des nerfs périphériques²⁵⁷. Elles ont toutes démontré un bénéfice histologique et/ou fonctionnel à l'administration préventive de ces agents avant l'insulte ischémique.

En résumé, la fonction de tout organe exposé à des épisodes ischémiques peut être compromise malgré le retour d'une macrocirculation normale dans des délais compatibles avec la survie du tissu^{11, 13, 258, 259}. En effet, lors de la reperfusion tissulaire, la diminution du NO endogène, en grande partie consommé lors de ses interactions avec les radicaux libres générés en grande quantité par des neutrophiles activés et adhérents au site préalablement ischémique, entretient des anomalies microvasculaires limitant l'utilisation adéquate d'oxygène par les tissus¹¹. De nombreux modèles animaux^{240, 241, 243, 245, 250} et quelques études humaines^{222, 229} ont démontré que la NTG IV, lorsqu'infusée au moment de l'épisode ischémique, diminue le stress oxydatif causé par les neutrophiles et permet une meilleure préservation de l'histologie et de la fonction des organes. Les effets protecteurs d'un traitement à la NTG IV contre des épisodes ischémiques subséquents pourraient persister pendant des heures et des jours, par un phénomène semblable au préconditionnement physiologique²²², dont les mécanismes demeurent toutefois mal définis. Malgré ces effets positifs, les résultats de plusieurs études animales^{233, 238, 239} incitent à la prudence quant au moment d'administration de ce médicament, car une augmentation du NO uniquement au moment du pic de sécrétion de radicaux libres en période de reperfusion pourrait paradoxalement augmenter les dommages tissulaires observés. Ces effets bénéfiques et délétères semblent s'appliquer à plusieurs organes

différents, mais portons maintenant notre attention sur le système nerveux central, objet spécifique du monitoring par saturométrie cérébrale.

1.3.6 Effets au niveau du système nerveux central (SNC)

La NTG IV a, à l'image de son action au niveau systémique, un effet vasodilatateur au niveau cérébral¹⁵⁵. Les artères moyennes et les veines semblent également davantage affectées que les petites artères intraparenchymateuses responsables ultimement de la résistance vasculaire et du contrôle du flot vasculaire³³. Les conséquences cliniques réelles de ces changements sont encore mal définies. Dans une étude²⁶⁰ effectuée chez 20 sujets sains soumis à l'aveugle à une perfusion de NTG à 1 ou 2 mg/h ou à un placebo, Siepmann & Kirch ont démontré une diminution de vélocité du flot de l'artère cérébrale moyenne telle que mesurée par doppler transcrânien dans le groupe NTG. De plus, cette baisse, attribuable à une vasodilatation locale et/ou à une baisse réelle du flot, était associée à l'apparition d'ondes lentes à l'EEG, phénomène déjà identifié comme étant un marqueur sensible et précoce de la dysfonction cognitive chez la personne âgée normale²⁶¹. Cependant, l'attention et la mémoire alors mesurées chez ces sujets ne semblaient pas altérées.

Endoh *et al.*²⁶² se sont quant à eux intéressés à l'autorégulation cérébrale lors d'hypotension induite chez des patients sous anesthésie générale (perfusion de propofol et de fentanyl). Quarante-cinq patients ont été soumis à une hypotension artérielle induite par une perfusion IV de NTG, de PGE1 ou de nicardipine. La variation de la résistance vasculaire cérébrale, calculée à partir de la vitesse du flot de l'artère cérébrale moyenne et de la pression artérielle moyenne, fut comparée dans les groupes lorsque soumis à un agent vasoconstricteur. Le groupe NTG a présenté une autorégulation inchangée par rapport à sa valeur de base. Les mêmes auteurs ont également étudié la réactivité cérébrale au CO₂ lors d'hypotensions induites par les 3 mêmes médicaments²⁶³. Dans tous les cas, la variation de la vélocité du flot au niveau de l'artère cérébrale moyenne se trouvait altérée par rapport à

sa valeur de base lors des hypotensions, témoignant d'une réactivité cérébrale limitée dans ces circonstances. La NTG IV pourrait donc avoir un effet différentiel sur l'auto-régulation cérébrale selon l'agent vasoactif en cause, préservant la réactivité des vaisseaux cérébraux aux vasopresseurs, mais affectant la vasoréactivité cérébrale au CO₂.

Enfin, Yuji et al. ont étudié les effets différentiels de la NTG IV (5g/kg) et de la PGE1 IV (0.3g/kg) sur l'oxygénation cérébrale régionale par spectroscopie par infrarouge chez 24 patients devant subir une chirurgie cardiaque, entre l'induction et le début de la procédure chirurgicale (30 min). Les saturations cérébrales ont augmenté dans les deux groupes de façon significative, avec un effet plus lent et prolongé dans le groupe PGE1 et ce, malgré une chute de la tension artérielle à environ 70 % de la valeur de base. Les différences mesurées ne se sont pas manifestées au niveau de la saturation veineuse jugulaire²⁶⁴.

Les bénéfices anticipés de l'utilisation de la NTG IV en chirurgie cardiaque avec CEC, tant au niveau cérébral qu'au niveau des autres lits vasculaires, doivent être évalués en fonction des risques associés à son usage. Ainsi, les effets secondaires principalement hématologiques et pulmonaires connus de la NTG IV seront maintenant présentés.

1.3.7 Effets secondaires

1.3.7.1 Coagulation

La NTG prolonge le temps de saignement¹⁵⁵. S-Nitrosothiol, un métabolite des nitrates, et/ou le NO lui-même cause une augmentation des niveaux plaquettaires de GMPc et une inhibition de l'agrégation et de l'adhésion plaquettaires par un mécanisme semblable au NO endogène, mais encore mal compris³⁵. De plus, le NO interagit avec les prostaglandines, inhibant la synthèse du thromboxane A2 et stimulant celle des prostacyclines, dont l'action antiplaquettaire via l'augmentation d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) intracellulaire est bien connue^{32, 265}. Également, la

combinaison de NTG avec des agents porteurs de groupes sulfhydryl comme la N-acetylcystéine potentialise grandement cette action²⁶⁶. Cet effet anticoagulant, bien que désirable dans un contexte d'infarctus aigu par exemple, pourrait théoriquement être délétère dans un contexte postopératoire comme en chirurgie cardiaque, où le risque de saignement est déjà significatif. Les études comparant la NTG avec un placebo n'ont pu démontrer un effet anti-plaquettaire mesurable post-chirurgie cardiaque²⁶⁷ ou post-ischémie cardiaque²⁶⁸.

À l'inverse, la NTG a été également accusée, vers le milieu des années 80, d'entraîner une résistance à l'héparine, fâcheux phénomène s'il en est un, puisque ces deux agents sont très souvent utilisés en combinaison lors de chirurgie cardiaque, d'angine instable ou d'infarctus aigu. Ainsi, différents auteurs ont observé chez des groupes variables de patients (n=7-27) une augmentation des doses attendues d'héparine requise pour maintenir un temps de prothrombine thérapeutique²⁶⁹⁻²⁷¹. Depuis, plusieurs études ont démontré que la NTG ne causait pas de résistance à l'héparine (localement au site d'administration et systémiquement), du moins lors de perfusion sur quelques heures, à des concentrations inférieures à 350 ug/min²⁷²⁻²⁷⁵, chez des patients sains ou coronariens. Dans la plus grosse étude sur le sujet²⁷², Williams & Langlois ont soumis 98 patients souffrant d'angine instable à des perfusions IV de NTG et d'héparine, dans le même accès veineux ou via deux accès différents, dans un protocole randomisé, en "crossover". Aucun effet sur le PTT n'a été noté.

1.3.7.2 Circulation pulmonaire

Tel que décrit précédemment, la NTG diminue les pressions artérielles pulmonaires de 14 à 42 %³³. Certaines études¹⁸² ont décrit une augmentation du shunt intrapulmonaire lors de l'utilisation de NTG IV, avec conséquemment une diminution de la pression partielle artérielle en oxygène, alors que d'autres études ont démontré un effet neutre^{173, 179, 181} ou carrément inverse¹⁷². Cette variabilité des résultats est probablement due à une

interaction complexe entre différents effets cardiaques et pulmonaires qui peuvent influencer positivement ou non les échanges gazeux. Par exemple, le relâchement partiel de la vasoconstriction pulmonaire hypoxique ou la diminution du débit cardiaque droit entraînant une baisse de perfusion des régions supérieures du poumon pourrait théoriquement augmenter à la fois le shunt intrapulmonaire et l'espace-mort et favoriser l'hypoxémie. Cependant, dans des circonstances où le débit cardiaque se verrait amélioré par l'utilisation de NTG IV, l'effet global pourrait alors être inverse^{32,33}.

Les impacts d'une hypoxémie induite par la NTG peuvent être multiples, avec des conséquences pulmonaires et cardiaques, par exemple. Dans au moins une étude²⁷⁶, chez des patients requérant une haute concentration d'O₂ ($\geq 60\%$) après une chirurgie cardiaque et recevant une perfusion de NTG (≥ 50 ug/min) et/ou de nitroprussiate pour le contrôle de leur hypertension artérielle postopératoire, un changement d'anti-hypertenseur pour du labetalol intraveineux (sans effet connu sur la circulation pulmonaire, tel que discuté par les auteurs de l'étude²⁷⁶) a permis de réduire suffisamment la concentration requise en oxygène pour amorcer plus précocément un protocole d'extubation. Dans une autre étude²⁷⁷ en chirurgie cardiaque (incluant seulement 10 patients), la présence d'hypoxémie induite par une perfusion de NTG (2 ug/kg/min) d'une durée de 5 minutes était paradoxalement associée à une diminution des lactates au niveau du sinus veineux coronarien. Aucune ischémie coronarienne n'a pu être démontrée. Il semble donc que dans ce cas, la chute d'oxygène au niveau sanguin causé par une augmentation du shunt pulmonaire ait été compensée par la vasodilatation coronarienne, prévenant le développement d'hypoxie tissulaire cardiaque.

1.3.7.3 Methémoglobinémie

La méthémoglobine est généralement formée à partir de la forme réduite d'hémoglobine, responsable du transport d'oxygène, à raison de 1-2% par jour (cf figure 9, p. 57)²⁷⁸. La reconversion de méthémoglobine en hémoglobine réduite dépend du système

enzymatique NADH-NADPH²⁷⁸. Une partie de la NTG est métabolisée en nitrites inorganiques capables d'oxyder le fer de l'hémoglobine et de transformer celle-ci en méthémoglobine²⁶⁵. Les nitrates sont métabolisés par la glutathione réductase, aussi responsable du maintien de la capacité de réduction du système NADH-NADPH²⁶⁵. Leur surdosage peut donc ainsi entraîner une accumulation de méthémoglobine en augmentant directement sa production et en réduisant son métabolisme²⁶⁵. La méthémoglobine ne pouvant assurer un transport normal d'oxygène, sa formation excessive correspond à une anémie fonctionnelle (et donc à un risque augmenté d'hypoxie tissulaire), particulièrement si sa concentration dépasse 15-35%²⁶⁵. Ce phénomène a été décrit suite à des perfusions prolongées de NTG. Bojar *et al*²⁷⁸ ont rapporté deux patients avec des perfusions de NTG IV de 10 ug/kg/min pendant 18 heures et de 58 ug/kg/min pendant plus de 6 heures. Dans les deux cas, une désaturation artérielle sans baisse simultanée de la pression partielle artérielle en O₂ a mené à la suspicion clinique de méthémoglobinémie et à l'administration de bleu de méthylène avec correction de la situation. Des perfusions prolongées à des dosages moindres (2, 5 et 8 ug/kg/min) ont cependant été rapportées comme sécuritaires chez l'adulte et chez l'enfant^{33, 173, 265, 279}. Cependant, des taux de méthémoglobine allant de 10 à 17 % ont été décrits avec des perfusions de 2 à 30 ug/kg/min pendant 6 à 9 jours²⁶⁵. Il est également possible que le risque de méthémoglobinémie soit supérieur lorsque les nitrates sont utilisés en cours de CEC, tel que démontré dans une étude utilisant la NTG sous forme inhalée²⁸⁰.

1.3.7.4 Céphalées

Les céphalées sont rapportées chez 2 % des patients traités avec la NTG IV. Elles sont généralement légères et transitoires, mais peuvent exiger un supplément analgésique chez certains patients³³.

En résumé, l'utilisation de la NTG IV impose certaines restrictions ou du moins la surveillance de certains paramètres, particulièrement dans un contexte de chirurgie

cardiaque. Ainsi, les risques de dysfonction plaquettaire, d'interactions avec l'héparine, d'hypoxémie périopératoire par augmentation du shunt intrapulmonaire et d'accumulation de méthémoglobine constituent une indication de monitoring des pertes sanguines et des paramètres d'oxygénation. Ils imposent également l'utilisation, pendant une durée limitée, de doses maximales jugées préalablement sécuritaires lorsque les effets de la NTG IV sont étudiés dans un contexte expérimental.

1.3.8 Tolérance

Plusieurs mécanismes semblent expliquer les effets de tolérance (ou phénomène d'échappement) à la NTG³², bien connus du clinicien, qui a depuis longtemps constaté que les bénéfices cliniques de ce médicament s'estompaient s'il était utilisé de façon prolongée et continue. Au moins trois explications semblent prévaloir. D'abord, la clairance du NO pourrait être augmentée en présence de superoxydes, générés lors de l'utilisation de NTG. Ce mécanisme a été décrit dans des études animales, mais n'a pu être vérifié dans une étude portant sur des vaisseaux humains²⁸¹. Deuxièmement, la transformation des dérivés nitrés en NO dépend de leur métabolisme intracellulaire et de la présence de groupements sulfhydrile (-SH). Il semble y avoir déplétion de ces groupements au-delà de quelques heures d'utilisation²⁸². Cela explique pourquoi les donneurs directs de NO, comme le nitroprussiate de sodium, préservent leur effet vasodilatateur sur des vaisseaux rendus tolérants à la nitroglycérine. Plusieurs études ont également démontré que des agents donneurs de groupements sulfhydrile permettaient de potentialiser et de préserver l'effet vénodilatateur induit par la NTG et de potentialiser son action sur les petites artères résistives²⁸³⁻²⁸⁶. Cependant, la réversibilité de cette tolérance par l'utilisation de donneurs de groupements sulfhydrile est incomplète, laissant suspecter au moins un autre mécanisme responsable de ce phénomène. La réponse neurohormonale physiologique normale à la vasodilatation causée par les dérivés nitrés est certainement contributive et constitue le troisième élément de résistance aux nitrates. L'augmentation des taux sériques de catécholamines et de rénine limite l'action des nitrates²⁸⁷. Malheureusement, même si

certains individus semblent plus à risques que d'autres d'expérimenter cette tolérance, il est difficile de prévoir qui la développera²⁸⁸. Il est donc recommandé de limiter l'utilisation des nitrates à une période continue de 10 à 12 heures pour éviter ces effets de tolérance³².

1.3.9 Pharmacocinétique

Il n'apparaît pas y avoir de relation constante entre le débit de perfusion de NTG IV et sa concentration sérique³³. Ses effets hémodynamiques semblent de toutes façons corrélés peu avec cette dernière²⁸⁹. La demi-vie de la nitroglycérine n'est que de 2 à 3 minutes. Son métabolisme est principalement hépatique et endothélial³³. Au niveau hépatique, la glutathion réductase est l'enzyme responsable de sa dénitrogénéation partielle, menant ultimement à la production de nitrites et de glutathione disulfide²⁸². La NTG est également très liposoluble³³. Elle est donc absorbée de façon significative par les tubulures de polyvinyl, pouvant en réduire considérablement l'effet. L'emploi de tubulure de polyéthylène est donc recommandé^{32, 33, 290}.

CHAPITRE 2: HYPOTHÈSES ET DONNÉES PRÉLIMINAIRES

2.1 Hypothèses de recherche

À la lumière des données préalablement discutées, la saturométrie cérébrale pourrait représenter une méthode non invasive d'évaluation de la perfusion régionale du tissu cérébral. Conséquemment, l'amélioration de la saturation cérébrale mesurée par spectrométrie par infrarouge en cours de chirurgie cardiaque avec CEC semble être possible et se traduire par une diminution des complications postopératoires pour le patient, non seulement neurologiques, mais également systémiques. En effet, la réaction inflammatoire et la dysfonction endothéliale aiguë qui caractérisent la CEC est un phénomène systémique et non local^{2, 10}. Plusieurs études antérieures^{23, 26, 125} ont démontré (avec cependant des méthodologies sous-optimales) qu'une stratégie d'intervention visant à corriger des épisodes de désaturation cérébrale pouvait avoir un impact positif sur la fonction de d'autres organes.

La NTG IV apparaît comme un médicament de choix pour maintenir ou améliorer la saturation cérébrale dans ces circonstances, tel que démontré par plusieurs des études déjà citées^{23, 27} qui l'incluaient dans une stratégie de correction des désaturations en cours de chirurgie cardiaque. Physiopathologiquement, la CEC induit une réponse inflammatoire et une dysfonction endothéliale persistentes au cours de la période postopératoire. Le NO, selon ses niveaux de production et son métabolisme, semble jouer un rôle prédominant dans ces phénomènes, constituant un des agents fondamentaux d'interactions entre l'endothélium, les neutrophiles et les plaquettes qui contribuent tous aux dommages tissulaires responsables de morbidités cliniques²⁹¹. La NTG, en tant que donneur de NO³³, pourrait diminuer la dysfonction endothéliale aiguë causée par la CEC et prévenir certains dommages de reperfusion par des mécanismes similaires au preconditionnement

physiologique, lorsque administrée au patient avant le début de la CEC. Ces effets bénéfiques seraient indépendants des effets hémodynamiques connus de la NTG IV²¹⁷. L'amélioration de la saturométrie cérébrale en cours de chirurgie cardiaque et de CEC constituerait un marqueur indirect d'une meilleure fonction endothéliale permettant le maintien de la perfusion régionale des tissus malgré les variations hémodynamiques inhérentes aux chirurgies cardiaques complexes.

En résumé, nos hypothèses sont donc les suivantes :

- 1- Les désaturations cérébrales détectées grâce au spectroscope par infrarouge sont associées à une hypoperfusion tissulaire locale. Une augmentation de la fréquence et de la sévérité des désaturations se traduit par une augmentation des complications postopératoires en chirurgie cardiaque avec CEC et ce, tant au niveau systémique qu'au niveau neurologique.
- 2- La NTG IV, via la libération de NO, réduit la dysfonction endothéliale causée par la CEC et permet le maintien d'une meilleure perfusion tissulaire pendant la période intraopératoire et la période postopératoire, grâce à une diminution des dommages tissulaires associés à la période de reperfusion tissulaire.
- 3- L'amélioration de la perfusion tissulaire locale associée à l'utilisation de NTG IV se traduit, lors de chirurgies cardiaques avec CEC, par l'amélioration de la saturation cérébrale telle que mesurée par spectroscopie par infrarouge.

2.2 Données préliminaires

Lors de l'analyse de données préliminaires obtenues à partir de trois chirurgies cardiaques, nous avons constaté que la saturométrie cérébrale variait de façon très similaire à la saturation veineuse centrale obtenue sur le circuit de la CEC (cf figure 11, p.76). Bien que cette observation soit peu surprenante, puisque une chute importante du débit systémique aura nécessairement un impact au niveau cérébral, cette corrélation n'a jamais été démontrée. Elle constitue un élément supplémentaire appuyant le fait que la saturation

cérébrale pourrait agir comme marqueur de perfusion tissulaire globale. Il existe cependant des

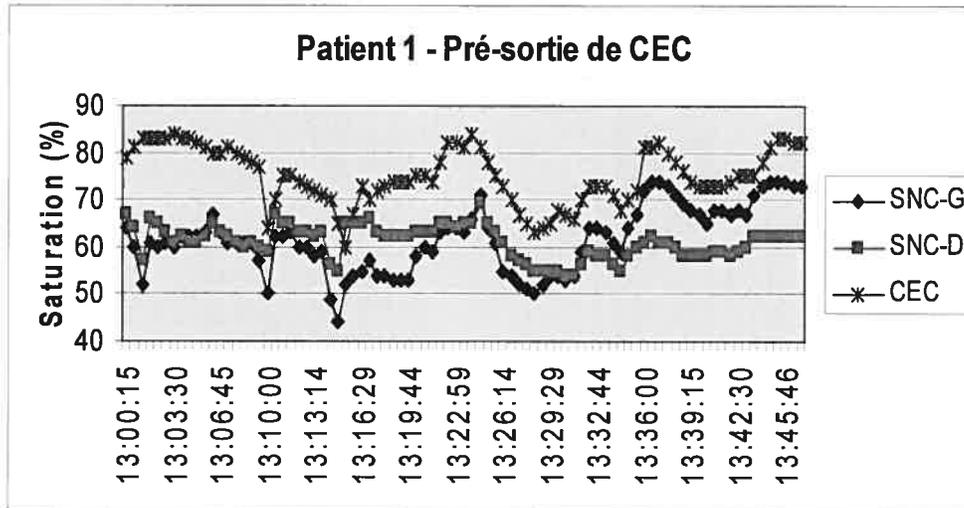


Figure 11. Aspect général d'une courbe de saturométrie pendant une chirurgie cardiaque avec CEC. SNC-G/D, saturation cérébrale gauche et droite; CEC, saturation sur le circuit de CEC.

différences entre les déterminants de la saturation cérébrale et ceux de la saturation veineuse centrale. Cette dernière dépend essentiellement de la consommation globale en O_2 de l'ensemble des tissus (pouvant varier entre autres en fonction du stress, de la douleur, de la température corporelle et de la présence de frissons) et de la livraison en O_2 ²⁹². Celle-ci est fonction du débit cardiaque (ou du débit de CEC en cours de chirurgie cardiaque) et du contenu artériel en O_2 , qui varie en fonction de la concentration d'hémoglobine et de la saturation artérielle²⁹². Au niveau cérébral, le processus d'auto-régulation qui maintient la perfusion cérébrale constante malgré des variations de pression artérielle à l'intérieur de certaines limites²⁹³ modifie la relation entre la saturation veineuse cérébrale et le débit cardiaque²⁹⁴. La perfusion cérébrale est en effet modifiée par les variations de PCO_2 , de pression artérielle, de température, de pH et de PaO_2 ²⁹⁴. La consommation d' O_2 tissulaire dépend quant à elle de la température et du pH local qui affectent tous deux la courbe de

dissociation d'O₂. Il semble cependant que ce processus d'autorégulation soit affecté lors de la CEC, durant laquelle la perfusion cérébrale est essentiellement dépendante de la pression artérielle et de la PCO₂²⁹⁴.

Nous avons également étudié les dossiers de patients opérés à l'Institut de Cardiologie de Montréal (ICM) au cours des 2 dernières années pour obtenir des données préliminaires sur l'utilisation de la NTG IV per-CEC, puisqu'un des principaux collaborateurs de l'étude (A.D.) en fait usage depuis quelques années déjà. À partir des 295 dossiers de ses patients ayant reçu de la NTG IV per-CEC entre 2000 et 2003, on note un taux de mortalité de 2.7 %. Parmi les 60 patients les plus récents pour lesquels l'ensemble des données était disponible, 20% ont subi des complications hémodynamiques. La définition des complications hémodynamiques incluait le besoin d'amines pour une durée de 24 heures ou plus, l'arrêt cardiaque ou le décès postopératoires et l'ajout d'un ballon intra-aortique après la CEC. On notait, en moyenne, chez ces patients une amélioration du débit cardiaque de 1.1 litre/min/m² après la CEC, maximale à des doses de NTG IV entre 50 et 100 ug/kg (5 et 30 ml/h d'une solution à la concentration usuelle de 100 ug/ml). Les trois patients décédés présentaient des scores de Parsonnet²⁹⁵ supérieurs à 15. Avec les données les plus récentes, on observe une sortie de CEC difficile chez 48 % des 309 derniers patients ayant reçu de la nitroglycérine IV. À titre comparatif, dans l'analyse rétrospective de 1439 patients opérés à l'ICM en 1999 (données non-publiées), Robitaille obtenait un taux de mortalité de 3.4 %, un taux de complications hémodynamiques de 21 % et un taux de sorties de CEC difficiles de 61%. Évidemment, l'analyse de ces données préliminaires est limitée par la possibilité de données manquantes et l'utilisation préférentielle de la NTG pour des patients capables de tolérer le médicament et jugés susceptibles d'en bénéficier le plus. Cependant, ces résultats suggèrent la sécurité de l'agent utilisé et son bénéfice potentiel, du moins au niveau hémodynamique.

CHAPITRE 3: EFFETS DE LA NITROGLYCÉRINE INTRAVEINEUSE SUR LA SATURATION CÉRÉBRALE HÉMISPHERIQUE PENDANT LA CHIRURGIE CARDIAQUE À HAUT RISQUE

Pour tester nos hypothèses, nous avons effectué une étude incluant des patients à haut risque devant subir une chirurgie cardiaque. Nous avons évalué l'effet d'une perfusion de NTG IV débutée après l'anesthésie et poursuivie tout au long de la CEC sur les valeurs de saturation cérébrale telle que mesurée par spectroscopie à infrarouge. Les détails de cette étude sont présentés dans ce chapitre.

Pilot Study on the Effect of Intravenous Nitroglycerin on Cerebral Hemispheric Saturation During High-Risk Cardiac Surgery

Dominique Piquette, MD^{*||}, André Y. Denault, MD^{*||}, Pierre Couture MD^{*||},
Sylvain Bélisle, MD^{*||}, Michel Pellerin, MD^{†||}, Sylvie Levesque, MSc^{§||},
and Jean-Claude Tardif, MD^{‡||}

Running head: Nitroglycerin and cerebral oxygenation

Category: Original article

** Department of Anesthesiology, † Department of Surgery, ‡ Department of Medicine, § Department of Biostatistics, and || Research Center, Montreal Heart Institute and Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada*

Supported by the Fonds de la recherche en santé du Québec, the Fondation de l'Institut de Cardiologie de Montréal, Montreal, QC; the Canadian Institutes of Health Research, Ottawa, ON, Canada.

There exists no conflict of interest.

Address reprint requests to André Y. Denault, MD, Department of Anesthesiology and Research Center, Montreal Heart Institute and Université de Montréal, 5000 Belanger Street, Montreal, Quebec HIT 1C8, Canada. Tel.: (514) 376-3330, ext. 3732; Fax: (514) 376-8784. E-mail: [REDACTED]

ABSTRACT

Objectives: To determine if intravenous nitroglycerin (IV NTG) is superior to placebo in maintaining cerebral saturation measured by near-infrared spectroscopy. **Design:** A randomized double-blinded study. **Setting:** A tertiary academic center. **Participant:** 30 patients with a Parsonnet score ≥ 15 scheduled for high-risk cardiac surgery. **Interventions:** The patients were randomized to receive IV NTG (initial dose of 0.05 ug/kg/min, followed by 0.1 ug/kg/min) or placebo after the anesthesia induction until the end of cardiopulmonary bypass (CPB). **Measurements:** The primary outcome was the difference between groups in the mean cerebral saturation during CPB. **Main Results:** During CPB, the mean (\pm SE) hemispheric cerebral saturations were the same in the IV NTG and the placebo groups. However, in the IV NTG group, both left and right cerebral saturations were unchanged before the drug perfusion, before the CPB and after the CPB, in contrast with the placebo group who demonstrated decreased saturations after CPB ($p \leq 0.006$). No difference was observed between groups for all major hemodynamic parameters. **Conclusion:** IV NTG administered before and during CPB could represent a strategy to maintain cerebral saturation in high-risk cardiac surgical patients.

KEY WORDS: *nitroglycerin, cardiac surgery, brain saturation*

Cardiopulmonary bypass (CPB) has long been recognized as a major contributor to the inflammatory response observed after cardiac surgery [1-3], and to the related clinical complications.[4-6] CPB is associated with complement activation, endotoxins liberation, and repeated ischemic-reperfusion episodes, leading to the activation of the inflammatory cells ultimately responsible for tissue damages.[7] Among the inflammatory cells, endothelial cells appear to play a predominant role.[8, 9] Their dysfunction precipitates a decrease in the release of substances normally responsible for the tonic vascular vasodilatation. Endogenous nitric oxide (NO) is particularly affected, compromising significantly the vascular tone and the tissue perfusion.[10] The decrease in NO production also partially prevents the natural antiadhesive and anticoagulant properties of the endothelium, but the endothelial cells have been shown to maintain their sensitivity to exogenous NO donors.[11, 12] Given this endothelial dysfunction, it has been suggested that despite normal hemodynamic parameters, tissues may suffer from suboptimal microvascular flow during CPB[13]. Reperfusion of these ischemic tissues at the end of the surgery promotes leukocytes activation and adherence, and liberation of free radicals causing more tissue damages.[8] Indeed, this concept have been already used to optimize the resuscitation of patients in septic[14, 15] and cardiogenic shock[16].

Administration of intravenous nitroglycerin (IV NTG), a NO donor[17], has been proposed as a strategy to correct cerebral tissue hypoperfusion during ischemic stress[18, 19]. Through NO- induced vasodilatation[12, 20-22], IV NTG could provide a mechanism of protection against ischemic-reperfusion injuries, and could help to maintain structural and functional integrity of tissues at risk, as shown in many animal studies.[23-28] The mechanisms responsible for these benefits are still unclear, but IV NTG has been shown to reproduce the effects of the endogenous late pre-conditioning[29-32], a natural mechanism

that increases the resistance of an hypoperfused tissue to subsequent ischemic episodes. Few studies[33] are actually available to demonstrate the real clinical impact of those effects in humans. This could be explained by the fact that endothelial function and local tissue perfusion are difficult to measure in real time for a given patient.

Near-infrared spectroscopy (NIRS) has been advocated as a useful and validated monitor of brain oxygenation, providing a continuous measure of regional cerebral oxygen saturation, even with a non-pulsatile flow.[34-38] It has been considered as an indirect marker of the adequacy of local brain tissue perfusion, an organ particularly at risks for complications after cardiac surgeries using CPB[4-6], and has been used mainly to detect and correct significant intraoperative cerebral desaturations[39]. It could be argued that prevention of these desaturations could represent an added benefit for the patient, given the persistence of endothelial dysfunction even after a first ischemic episode[9]. In fact, timing of the IV NTG infusion was identified as an important factor in the modulation of its effects on tissue perfusion in many animals studies[25, 40].

Because the value of IV NTG in maintaining tissue perfusion during cardiac surgery remains unclear, we conducted a double-blinded randomized controlled trial to study its role in maintaining cerebral oxygen saturation measured by NIRS in high-risk cardiac surgery patients requiring CPB. Our hypothesis was that an IV NTG infusion started before the CPB would be superior to placebo in maintaining cerebral saturation during high-risk cardiac surgery.

METHODS

Study Population

Following approval by the ethics and research committees and written informed consent, 30 patients undergoing elective cardiac surgery in a tertiary care university hospital between March and November 2004 were recruited. To be eligible for the study, patients needed to undergo a cardiac surgical procedure requiring CPB and to be at high-risk for postoperative morbidity and mortality, as defined by a Parsonnet score ≥ 15 .^[41] Patients were excluded if they had received intravenous NTG for more than 12 hours within 24 hours of the surgery.

Treatment Protocol

All patients were premedicated with 0.1 mg/kg of morphine and 3 to 8 mg of midazolam administered intramuscularly approximately 1 hour before surgery. In the operating room, usual monitoring was installed, including five-lead electrocardiogram, digital pulse oximeter, capnography, radial arterial line, a 15-cm three-lumen catheter (CS-12703, Arrow International Inc., Reading, CA) and a pulmonary artery catheter (Swan-Ganz Thermodilution catheter 7.5 Fr; Baxter Healthcare Corporation, Irvine, CA). Regional cerebral oxygen saturation was monitored using near-infrared spectroscopy (NIRS).

The NIRS technology is based on the principle that each substance has its characteristic absorbance. In the near-infrared wavelengths, hemoglobin and cytochrome c oxidase, also known as the enzyme cytochrome aa₃, are the main chromophores (light absorbing substance at a specific frequency). The light source of the oximeter provides two continuous wavelengths of near-infrared light (730 and 810 nm) on the forehead, at the area corresponding to the junction between the anterior and middle cerebral arteries. Two detectors, respectively having a

source-detector spacing of 3 and 4 cm, are also present to distinguish the extra-cerebral from the intra-cerebral tissue signal. The ratio of oxygenated hemoglobin and total hemoglobin is measured and a subtraction of the superficial signal from the deeper signal is made by the monitor to obtain the regional hemoglobin oxygen saturation in the frontal cortex. For this reason, it is assumed that extra-cerebral tissue has a minor contribution to this value[42]. The venous blood contribution to cerebral oximetry value is about 75%, similar in normoxia, hypoxia and hypocapnia condition[42], thus resulting in an evaluation of the balance between oxygen supply and consumption. For the purpose of this study, we used the INVOS 4100 (Somanetics, Troy, MI, USA) according to the manufacturer instructions in all patients.

Anesthesia was induced with a standardized intravenous dose of 0.04 mg/kg of midazolam and 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ of sufentanyl, and neuromuscular blockage was achieved with 0.6 mg/kg of rocuronium. Anesthesia was maintained with 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ of sufentanyl, 0.04 mg/kg/h of midazolam, 30 to 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ of propofol, and isoflurane. All patients were ventilated with 100% oxygen and minute ventilation was adjusted to maintain a PaCO_2 of 40 ± 5 mmHg confirmed by serial arterial blood gas. Intravenous fluids (0.9% normal saline) were administered according to estimated insensible losses of 7 cc/kg/h. CPB was instituted and maintained according to a strict protocol with standardized cannulation sites, pump flow, blood gas management, and mean arterial pressure and temperature targets. An intravenous bolus of aprotinine (2 MU) followed by a perfusion were used (500 000 U/h) during CPB.

Nitroglycerin Administration Protocol

Randomization was done according to computerized random numbers by the Biostatistical Department of our institution and was directly transmitted to the pharmacist. The investigator had no access to the randomization list. The study drug was prepared by the pharmacist and

delivered to the operating room wrapped up in an opaque paper to maintain the blinding. Following the induction of anesthesia, the administration of NTG (0.1 mg/mL; Sabex, Boucherville, QC, Canada) or placebo (D5%), began at a rate of 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, and was increased to 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ immediately after the beginning of CPB. At the end of the CPB, the study drug was stopped and the anesthesiologist was then free to use any useful medication (including IV NTG) for hemodynamic stabilization of the patient (Figures 1 and 2). In presence of refractory hypotension persisting more than 5 min, the study drug was stopped.

Data Collection

At the time of randomization, demographic, diagnostic (New York Heart Association (NYHA) class, Parsonnet score, comorbidities, ejection fraction), and therapeutic (medication, type of surgery, redo) information was obtained for every patient.

After the induction of anesthesia and before the beginning of the study drug perfusion (time 0), baseline hemodynamic values were measured along with arterial and mixed venous blood gas. The same values were recorded just before (time 1) and immediately after (time 2) CPB.

The cerebral oxygen saturation was recorded every 30 s from the induction of anesthesia to the closure of the thorax. The CPB duration, aortic cross-clamping time, total intravenous fluids administered, total diuresis, total dose of heparin and total dose and duration of each vasopressor used were also recorded.

Outcome Measures

The primary outcome measure was the mean hemispheric cerebral oxygen saturation during CPB. Secondary outcomes included serial measures of cerebral oxygen saturations at specific time during the surgery; number of episodes (≥ 1 min) with a relative drop of 20% from the

baseline of the cerebral saturation and the proportion of time during the CPB with a cerebral saturation below that threshold; other markers of tissue perfusion including whole blood lactate concentration, arteriovenous difference of partial CO₂ pressure, and mixed venous oxygen saturation from time 0 to time 2; difficult separation from CPB, as defined as systolic arterial blood pressure lower than 80 mmHg with a diastolic pulmonary artery pressure or a wedge higher than 15 mmHg and use of vasopressors (norepinephrine >0.06 $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}/\text{min}^{-1}$, epinephrine >0.06 $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}/\text{min}^{-1}$, dobutamine >2 $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}/\text{min}^{-1}$, or use of intravenous milrinone during withdrawal of CPB or transport to the intensive care unit; other cardiac outcomes (CK-MB, new use of an intraaortic balloon pump during surgery, successful cardiopulmonary resuscitation during the hospital stay); and other clinical outcomes (length of intensive care unit (ICU) and total hospital stay, and death). Safety outcomes were also measured: blood losses during and 24 h after surgery, drop of hemoglobin during surgery, need for transfusion, and ratio of the partial pressure of oxygen in arterial blood to inspired O₂ fraction (PaO₂/FiO₂ ratio). Follow-up ended when the patient was discharged from our hospital.

Statistical Analysis

On the assumption of a mean (\pm SD) baseline cerebral hemispheric saturation of 65% (\pm 9), we estimated that the planned sample size that would provide a 80% chance of detecting a difference of cerebral saturation of 10% at a significance level of 0.05 was 15 patients per group. Therefore, we enrolled 30 patients in this study. Power calculation was done *a posteriori* for repeated measures ANOVA of cerebral saturation with $\beta > 80\%$.

The results are expressed as mean \pm SD deviation or with median (min, max) according to the distribution for continuous variables, or as number and percentages for categorical

variables. A logarithmic transformation was used when a continuous variable was not normally distributed.

For continuous variables, comparison of groups was performed using the parametric (*t*-test) or nonparametric (Wilcoxon) test depending on the distribution. For categorical variables, comparison of groups was performed using Pearson chi-square test.

To test variation between groups and over time of hemodynamic values, blood gas and cerebral saturation results, repeated measures ANOVA with GROUP, TIME (T0, T1 and T2) and GROUP \times TIME interaction were performed. In case of statistically significant findings, appropriate contrasts were conducted, based on the global ANOVA model. Same method was used for analysis of repeated hemispheric cerebral saturation measures.

Statistical analysis was done with the computer software SAS version 8.02. A *P* value < 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

A total of 30 patients were enrolled in the study. Their clinical and demographic characteristics are presented in Table 1. Except for the use of preoperative beta-blockers on admission (87% versus 47%), other initial characteristics were not different among groups. None of the patients in the control group received NTG before the end of the CPB. From the end of CPB to chest closure, patients in the control and the NTG groups received respectively 0.65 ± 1.68 mg and 0.55 ± 1.03 mg ($P = 0.55$) of intravenous NTG, according to the clinical judgment of the treating anesthetist. Mean CPB time was 107 ± 42 mins (97 ± 32 mins in the control group vs. 118 ± 49 mins in the treatment group).

The mean hemispheric cerebral saturations during CPB were the same for the NTG and the placebo groups, respectively 58 ± 7 vs 56 ± 11 (left, $p=0.66$) and 55 ± 6 vs 49 ± 12 (right,

$p=0.16$). However, the evolution over time of hemispheric cerebral oxygenation during the procedure was different in the NTG compared to the placebo group (Table 2). In the NTG group, both the left and right mean cerebral saturations were unchanged from the beginning to the end of the procedure as compared to the placebo group, in which the saturation decreased at the end of CPB (left, $p=0.006$; right, $p=0.005$). Number of episodes with a relative drop of 20% or more from the baseline saturation was the same in the NTG and the placebo groups: 1.8 ± 2.6 vs 1.5 ± 1.5 (left, $p=0.75$), and 1.9 ± 2.6 vs 2.0 ± 2.3 (right, $p=0.89$). The proportion of time of the CPB with a saturation below that threshold was also the same in the two groups: left, 0% (0, 38) vs 14% (0, 83), $p=0.08$; right, 0% (0, 75) vs 13% (0, 88), $p=0.11$. There was no difference in the baseline value and in the variation of PCO_2 over time between groups (Table 2).

Both groups had similar hemodynamic profile (Table 3) although the right atrial pressures were slightly higher in the NTG group throughout the study (even before study drug infusion) ($P = 0.03$), as was the systolic pulmonary artery pressure ($P = 0.004$). As shown in Table 4, patients in the NTG group received more norepinephrine during the procedure ($546 \pm 563 \mu\text{g}$ versus $1209 \pm 1037 \mu\text{g}$) ($P = 0.04$), a difference no more statistically significant when corrected for the surgery length ($P = 0.096$). No patient in either group had their study drug stopped because of hypotension.

Other clinical outcomes are presented in Table 5. Patients in the NTG group had higher CK-MB the day after surgery (control: 19 ± 12 versus NTG: 58 ± 67) ($P = 0.006$). Two deaths occurred in NTG group. The first patient had a postoperative course complicated by a transient renal insufficiency and a cerebrovascular event (diagnosed on day 2), and underwent sudden cardiac arrest on postoperative day 14, possibly due to a pulmonary embolism. There was no

other cerebrovascular event diagnosed in both groups. The second patient died on postoperative day 4. He had a severe baseline left ventricular dysfunction and a postoperative myocardial infarct. An autopsy revealed a global cardiac failure secondary to recent cardiac infarction, without other visible complication.

Table 5 also presents safety outcomes. Blood losses were similar in both groups during the surgery, but were higher in the NTG group during the first 24 hours after the surgery (control: 460 ± 304 versus NTG: 762 ± 411 ml) ($P = 0.03$). The $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio was lower for patients who received NTG (control: 372 ± 48 ml versus NTG: 308 ± 106 ml) ($P = 0.046$).

DISCUSSION

Our study indicates that IV NTG may contribute to maintain cerebral saturation during CPB for this selected high-risk population. Even if the mean cerebral saturation during CPB was the same in both groups, the serial measures of saturation at specific times of the surgery indicated better preserved values in the NTG group at the end of the CPB. The baseline values for cerebral saturation were lower than expected, but still in a normal range for cardiovascular surgical patients.[37] In the NTG group, they were maintained throughout the procedure. This issue is important as the literature suggests that prolonged and/or severe desaturations during cardiac procedures, as indicated by cerebral oximeter measures, predict a higher risk of postoperative neuro-psychological complications.[43-46]

The study was powered to detect a difference of 10 % in mean absolute cerebral saturation values. This value was selected as a potential marker of improved regional tissue perfusion and not solely as a surrogate for improved neurological outcome. Indeed, a decrease of 20 % from the baseline cerebral saturation or an absolute value below 50% has been the traditional

thresholds to justify an intervention in most of NIRS studies[18, 19, 47-51]. Unfortunately, the quality of these studies was suboptimal[39] and the real values of cerebral saturation associated with neurological deficits are still largely unknown[52-54]. According to our results, both groups had the same number of episodes with a relative drop of 20% from their baseline cerebral saturation, even if there was a trend towards a lower proportion of time spent below that threshold during the CPB in the IV NTG group. Rivers has demonstrated the clinical benefit of maintaining the central venous saturation above 70 % in septic patients[55]. There was actually a 10 % difference between the central venous saturation of the two groups 6 hours after the beginning of his protocol. Therefore, it is still unclear which amount of variation of central and regional perfusion markers we should aim to prevent to improve clinical outcome. The presumed improvement of cerebral regional perfusion observed in the NTG group was not associated with a change in traditional measures of global perfusion (mixed venous blood saturation, lactate and PCO₂ variations). This could indicate an increased sensitivity of regional perfusion markers to local blood flow changes compared to more global measures, or a specific cerebral effect of the NTG not affecting other tissue beds.

Traditionally, IV NTG has been used in cardiac surgery to control blood pressure,[56-58] and to decrease perioperative myocardial ischemia.[56, 59-63] More recently, the protective effect of IV NTG in ischemic-reperfusion animal models[26, 27, 31, 40, 64] has been explored with promising results. One of the rare human clinical trials on this topic[33] studied the risk of developing acute respiratory distress syndrome (ARDS) in a group of patients submitted to very high-risk surgeries (estimated risk of ARDS of 10%). These investigators did not observe any postoperative case of ARDS in their cohort of 56 patients treated with high-dose IV NTG (1 to 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), compared to 17% in the control group of 24 patients. The IV NTG group

had better transcutaneous oxygen pressure as a marker of tissue perfusion. IV NTG offers the advantage over other clinically used NO donors like nitroprusside to be hemodynamically well tolerated in normovolemic, normotensive patients[17]. The dose of IV NTG used in this study (0.1 ug/kg/min) was based on the previously mentioned animal and human studies showing a significant benefit, and on safety studies confirming its tolerability.[56, 65-68]

Several studies[13-16] have shown that tissue perfusion can be impaired in the presence of “normal” hemodynamic conditions. Buwalda[69] recently published an interesting review on the possible implications of the microcirculation in the pathophysiology of sepsis, a condition similar to the inflammatory response induced by the CPB. He exposed an alternative explanation to the limited impact of the correction of major hemodynamic parameters on the prognosis of the septic patients. He hypothesized that a part of the oxygen delivery necessary to the regional tissues metabolism is shunted to the venous system through high resistive microcirculatory units, therefore justifying the utilization of vasodilators like NTG. Applying this theory to the CPB induced ischemic-reperfusion injuries is certainly appealing, even if not yet demonstrated.

This study has major limitations. The study was not powered to detect differences in neuropsychological or neurological complications, or in any other clinical outcomes. Therefore, we cannot conclude that the maintenance of brain oxygen saturation will be associated with improved neurological or other clinical outcome. However, even if the drop of cerebral saturation in the control group can appear of doubtful clinical significance, it reached the threshold of 20% from the baseline value, which is, for many clinicians using NIRS monitoring during cardiac surgery, a justification for intervention, with some literature supporting a clinical benefit for the patients.[39]

The small number of recruited patients could also have compromised the process of randomization, creating two groups with different initial characteristics, the NTG group appearing sicker than the placebo group. Slightly different baseline characteristics, differences in baseline hemodynamic values, and a concerning difference between total times of CPB all indicate an imperfect randomization. In this context, the difference (which did not reach statistical significance) in the baseline cerebral saturations between the 2 groups is not surprising. We could argue that maintaining the cerebral saturation in the group appearing like the sickest (NTG group) could represent an even more promising result.

Higher elevation of CK-MB in the NTG group is certainly worrisome, but the clinical impact of this difference is difficult to assess. CK-MB has been shown to lack specificity for the diagnosis of perioperative myocardial infarct in cardiac surgery.[70, 71] Our population included many patients with valve surgery, for whom precise ischemic cut-off is even less well defined.[72] As the troponin levels and the ST changes were not recorded, it is hard to conclude that the patients in the NTG group experienced more perioperative ischemic episodes. The bleeding complications were similar in both groups except for the blood losses during the first 24 hours after the surgery. Previous clinical studies have never demonstrated more clinical bleeding with IV NTG[73] despite its theoretical antiplatelet effect. Given the short half-life of IV NTG, the drug was unlikely to have such a prolonged effect in the post-operative period. Nitroglycerin also dilates pulmonary vessels which could increase intrapulmonary shunt. Accordingly, partial pressure of oxygen in the arterial blood to inspired fraction of oxygen ratio ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio) at the end of surgery was statistically lower in the NTG group. The difference was probably without any clinical consequence, as values stayed over 300 mmHg in both groups.

In summary, NTG infusion before and during CPB appears as a potential strategy to maintain the cerebral oxygen saturation during CPB in high-risk patients undergoing complex cardiac surgery. Large multicenter studies are required to demonstrate the impact of this strategy on morbidity and mortality in cardiac surgery.

REFERENCES

1. Wan, S., J.L. LeClerc, and J.L. Vincent, *Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies*. Chest, 1997. **112**(3): p. 676-92.
2. Asimakopoulos, G., et al., *Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiopulmonary bypass*. Ann Thorac Surg, 1999. **68**(3): p. 1107-15.
3. Frass, O.M., et al., *Antioxidant and antiprotease status in peripheral blood and BAL fluid after cardiopulmonary bypass*. Chest, 2001. **120**(5): p. 1599-1608.
4. Roach, G.W., et al., *Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators*. N.Engl.J.Med., 1996. **335**(25): p. 1857-1863.
5. Arrowsmith, J.E., et al., *Central nervous system complications of cardiac surgery*. Br.J.Anaesth., 2000. **84**(3): p. 378-393.
6. Newman, M.F., et al., *Multicenter preoperative stroke risk index for patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group*. Circulation, 1996. **94**(9 Suppl): p. II74-II80.
7. Boyle, E.M., Jr., et al., *Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the systemic inflammatory response*. Ann Thorac Surg, 1997. **63**(1): p. 277-84.
8. Verrier, E.D., M. Maczewski, and E.M. Boyle, Jr., *Endothelial cell injury in cardiovascular surgery*. Ann Thorac Surg, 1996. **62**(3): p. 915-22.
9. Verrier, E.D. and E.N. Morgan, *Endothelial response to cardiopulmonary bypass surgery*. Ann Thorac Surg, 1998. **66**(5 Suppl): p. S17-9; discussion S25-8.
10. Sellke, F.W., et al., *Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the pathophysiology of vasomotor dysfunction*. Ann Thorac Surg, 1996. **62**(4): p. 1222-8.
11. Smith, R.E., et al., *Role of nitric oxide synthesis in the regulation of coronary vascular tone in the isolated perfused rabbit heart*. Cardiovasc Res, 1992. **26**(5): p. 508-12.
12. Mehta, J.L., *Endothelium, coronary vasodilation, and organic nitrates*. Am Heart J, 1995. **129**(2): p. 382-91.

13. Slogoff, S. and A.S. Keats, *Does perioperative myocardial ischemia lead to postoperative myocardial infarction?* *Anesthesiology*, 1985. **62**(2): p. 107-14.
14. Wo, C.C., et al., *Unreliability of blood pressure and heart rate to evaluate cardiac output in emergency resuscitation and critical illness.* *Crit Care Med*, 1993. **21**(2): p. 218-23.
15. Rady, M.Y., E.P. Rivers, and R.M. Nowak, *Resuscitation of the critically ill in the ED: responses of blood pressure, heart rate, shock index, central venous oxygen saturation, and lactate.* *Am J Emerg Med*, 1996. **14**(2): p. 218-25.
16. Ander, D.S., et al., *Undetected cardiogenic shock in patients with congestive heart failure presenting to the emergency department.* *Am J Cardiol*, 1998. **82**(7): p. 888-91.
17. Sorkin, E.M., R.N. Brogden, and J.A. Romankiewicz, *Intravenous glyceryl trinitrate (nitroglycerin). A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy.* *Drugs*, 1984. **27**(1): p. 45-80.
18. Goldman, S., et al., *Optimizing intraoperative cerebral oxygen delivery using noninvasive cerebral oximetry decreases the incidence of stroke for cardiac surgical patients.* *Heart Surg Forum*, 2004. **7**(5): p. E376-81.
19. Yao, F.S.F., S.K. Levin, and et al., *Maintaining cerebral oxygen saturation during cardiac surgery shortened ICU and hospital stay.* *Anesth.Analg.*, 2001. **92**: p. SCA86.
20. Beloucif, S., L. Beloucif, and D. Payen, *Dérivés nitrés et anesthésie-réanimation: bases physiopathologiques et indications thérapeutiques.* *Cah Anesthesiol*, 1991. **39**(4): p. 261-74.
21. Bassenge, E., *Coronary vasomotor responses: role of endothelium and nitrovasodilators.* *Cardiovasc Drugs Ther*, 1994. **8**(4): p. 601-10.
22. Bang, L., et al., *Nitroglycerin-mediated vasorelaxation is modulated by endothelial calcium-activated potassium channels.* *Cardiovasc Res*, 1999. **43**(3): p. 772-8.
23. Gross, G.J., G.M. Pieper, and D.C. Warltier, *Comparative effects of nicorandil, nitroglycerin, nicotinic acid, and SG-86 on the metabolic status and functional recovery of the ischemic-reperfused myocardium.* *J Cardiovasc Pharmacol*, 1987. **10 Suppl 8**: p. S76-84.

24. Joselevitz-Goldman, J., B.A. Acad, and H.R. Weiss, *Effects of nitroglycerin on regional O₂ supply and O₂ consumption in reperfused dog myocardium*. Eur J Pharmacol, 1989. **166**(2): p. 283-93.
25. Gupte, S.A. and T. Okada, *Prostaglandins and nitric oxide mediate superoxide-induced myocardial contractile dysfunction in isolated rat hearts*. J.Mol.Cell Cardiol., 2001. **33**(6): p. 1107-1117.
26. Kawashima, M., et al., *Cytoprotective effects of nitroglycerin in ischemia-reperfusion-induced lung injury*. Am.J.Respir.Crit Care Med., 2000. **161**(3 Pt 1): p. 935-943.
27. Dun, Y., et al., *Protective effects of nitroglycerin-induced preconditioning mediated by calcitonin gene-related peptide in rat small intestine*. Eur.J.Pharmacol., 2001. **430**(2-3): p. 317-324.
28. Tang, A.T., et al., *Nitroglycerine reduces neutrophil activation and acute damage in latissimus dorsi muscle grafts*. Ann Thorac Surg, 1998. **66**(6): p. 2015-21.
29. Schulz, R., M. Kelm, and G. Heusch, *Nitric oxide in myocardial ischemia/reperfusion injury*. Cardiovasc Res, 2004. **61**(3): p. 402-13.
30. Laude, K., et al., *NO produced by endothelial NO synthase is a mediator of delayed preconditioning-induced endothelial protection*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2003. **284**(6): p. H2053-60.
31. Banerjee, S., et al., *Nitroglycerin induces late preconditioning against myocardial stunning via a PKC-dependent pathway*. Am.J.Physiol, 1999. **277**(6 Pt 2): p. H2488-H2494.
32. Leeser, M.A., et al., *Delayed preconditioning-mimetic action of nitroglycerin in patients undergoing coronary angioplasty*. Circulation, 2001. **103**(24): p. 2935-41.
33. Thangathurai, D., et al., *Intraoperative maintenance of tissue perfusion prevents ARDS. Adult Respiratory Distress Syndrome*. New Horiz., 1996. **4**(4): p. 466-474.
34. Edmonds, H.L., Jr., et al., *The role of neuromonitoring in cardiovascular surgery*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 1996. **10**(1): p. 15-23.
35. Dujovny, M., M. Misra, and R. Widman, *Cerebral oximetry--techniques*. Neurol Res, 1998. **20 Suppl 1**: p. S5-12.
36. Madsen, P.L. and N.H. Secher, *Near-infrared oximetry of the brain*. Prog Neurobiol, 1999. **58**(6): p. 541-60.

37. Kim, M.B., et al., *Estimation of jugular venous O₂ saturation from cerebral oximetry or arterial O₂ saturation during isocapnic hypoxia*. J Clin Monit Comput, 2000. **16**(3): p. 191-9.
38. Edmonds, H.L., Jr., *Multi-modality neurophysiologic monitoring for cardiac surgery*. Heart Surg Forum, 2002. **5**(3): p. 225-8.
39. Taillefer, M.C. and A.Y. Denault, *Cerebral near-infrared spectroscopy in adult heart surgery: systematic review of its clinical efficacy*. Can J Anaesth, 2005. **52**(1): p. 79-87.
40. Bilinska, M., M. Maczewski, and A. Beresewicz, *Donors of nitric oxide mimic effects of ischaemic preconditioning on reperfusion induced arrhythmias in isolated rat heart*. Mol.Cell Biochem., 1996. **160-161**: p. 265-271.
41. Bernstein, A.D. and V. Parsonnet, *Bedside Estimation of Risk as an Aid for Decision-Making in Cardiac Surgery*. Ann.Thorac.Surg., 2000. **69**: p. 823-828.
42. Edmonds, H.L., Jr., B.L. Ganzel, and E.H. Austin, 3rd, *Cerebral oximetry for cardiac and vascular surgery*. Semin Cardiothorac Vasc Anesth, 2004. **8**(2): p. 147-66.
43. Yao, F.S., C.C. Tseng, W.C. Boyd, K. Shukla, G.S. Hartman, *Cognitive dysfunction following cardiac surgery is associated with cerebral oxygen desaturation*. Anesthesiology, 1999. **91**: p. 73.
44. Yao, F.S., C.C. Tseng, R.R. Trifiletti, S. Crockett, OW Isom, *Low preoperative cerebral oxygen saturation is associated with postoperative frontal lobe and cognitive dysfunction and prolonged ICU and hospital stays*. Anesth Analg, 2000. **90**: p. 30.
45. Yao, F.S., et al., *Cerebral oxygen desaturation is associated with early postoperative neuropsychological dysfunction in patients undergoing cardiac surgery*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2004. **18**(5): p. 552-8.
46. Yao, F.S.F., C.C. Tseng, and et al., *Neurologic complications following cardiac surgery is associated with cerebral oxygen desaturation*. Anesth.Analg., 2000. **90**: p. SCA76.
47. Schmahl, T.M., *Operative changes effecting incidence of perioperative stroke (IPS) using cerebral oximeter (CO) and aortic ultrasonography (AU)*. Anesthesiology, 2000. **(Suppl.)**: p. 399.
48. Alexander, J.C.J., M.A. Kronenfeld, D.R. Dance, *Reduced postoperative length of stay may result from using cerebral oximetry monitoring to guide treatment*. Outcomes, 2001.

49. Edmonds, H.L., *Multi-modality neurophysiologic monitoring for cardiac surgery (no 2002-23004)*. The Heart Surgery Forum, 2002. **5**(3): p. 225-228.
50. Laschinger, J., A.Y. Razumovsky, and K.A. Stierer, *Cardiac surgery: value of neuromonitoring*. Heart Surg Forum, 2003. **6**: p. 42.
51. Baker, R.A., J. Kuring, and L. Hallsworth. *Prospective randomized evaluation of cerebral oximetry in adult cardiac surgical patients: Clinical and oximetry outcomes*. in *Key West Outcomes Meeting*. 2005. Key West, FL.
52. Mille, T., et al., *Near infrared spectroscopy monitoring during carotid endarterectomy: which threshold value is critical?* Eur J Vasc Endovasc Surg, 2004. **27**(6): p. 646-50.
53. Samra, S.K., et al., *Evaluation of a cerebral oximeter as a monitor of cerebral ischemia during carotid endarterectomy*. Anesthesiology, 2000. **93**(4): p. 964-970.
54. Roberts, K.W., A.P. Crnkovic, and L.J. Linneman, *Near-infrared spectroscopy detects critical cerebral hypoxia during carotid endarterectomy in awake patients*. Anesthesiology, 1998. **89**: p. A934.
55. Rivers, E., et al., *Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock*. N Engl J Med, 2001. **345**(19): p. 1368-77.
56. Kaplan, J.A., R.W. Dunbar, and E.L. Jones, *Nitroglycerin infusion during coronary-artery surgery*. Anesthesiology, 1976. **45**(1): p. 14-21.
57. Kaplan, J.A. and E.L. Jones, *Vasodilator therapy during coronary artery surgery. Comparison of nitroglycerin and nitroprusside*. J.Thorac.Cardiovasc.Surg., 1979. **77**(2): p. 301-309.
58. Flaherty, J.T., et al., *Comparison of intravenous nitroglycerin and sodium nitroprusside for treatment of acute hypertension developing after coronary artery bypass surgery*. Circulation, 1982. **65**(6): p. 1072-1077.
59. Thomson, I.R., W.A. Mutch, and J.D. Culligan, *Failure of intravenous nitroglycerin to prevent intraoperative myocardial ischemia during fentanyl-pancuronium anesthesia*. Anesthesiology, 1984. **61**(4): p. 385-393.
60. Gallagher, J.D., et al., *Prophylactic nitroglycerin infusions during coronary artery bypass surgery*. Anesthesiology, 1986. **64**(6): p. 785-789.

61. Lell, W., et al., *The effect of prophylactic nitroglycerin infusion on the incidence of regional wall-motion abnormalities and ST segment changes in patients undergoing coronary artery bypass surgery*. J.Card Surg., 1993. **8**(2 Suppl): p. 228-231.
62. Apostolidou, I.A., et al., *Antiischemic effects of nicardipine and nitroglycerin after coronary artery bypass grafting*. Ann.Thorac.Surg., 1999. **67**(2): p. 417-422.
63. Zvara, D.A., et al., *Prophylactic nitroglycerin did not reduce myocardial ischemia during accelerated recovery management of coronary artery bypass graft surgery patients*. J.Cardiothorac.Vasc.Anesth., 2000. **14**(5): p. 571-575.
64. Lefer, D.J., et al., *Antineutrophil and myocardial protecting actions of a novel nitric oxide donor after acute myocardial ischemia and reperfusion of dogs*. Circulation, 1993. **88**(5 Pt 1): p. 2337-50.
65. Ellie, J., et al., *[Value of intravenous nitroglycerin in hypertension after extracorporeal circulation]*. Ann Anesthesiol Fr, 1981. **22**(1): p. 41-7.
66. Bojar, R.M., et al., *Methemoglobinemia from intravenous nitroglycerin: a word of caution*. Ann.Thorac.Surg., 1987. **43**(3): p. 332-334.
67. Hart, A.P., et al., *The effect of nitroglycerin on response to tracheal intubation. Assessment by radionuclide angiography*. Anesth Analg, 1989. **68**(6): p. 718-23.
68. Curry, S.C. and P. Arnold-Capell, *Toxic effects of drugs used in the ICU. Nitroprusside, nitroglycerin, and angiotensin-converting enzyme inhibitors*. Crit Care Clin., 1991. **7**(3): p. 555-581.
69. Buwalda, M. and C. Ince, *Opening the microcirculation: can vasodilators be useful in sepsis?* Intensive Care Med, 2002. **28**(9): p. 1208-17.
70. Benoit, M.O., et al., *Cardiac troponin I: its contribution to the diagnosis of perioperative myocardial infarction and various complications of cardiac surgery*. Crit Care Med, 2001. **29**(10): p. 1880-6.
71. Bimmel, D., et al., *Do we still need CK-MB in coronary artery bypass grafting surgery?* J Cardiovasc Surg (Torino), 2003. **44**(2): p. 191-6.
72. Jarvinen, A., T. Mattila, and K. Kyosola, *Serum CK-MB isoenzyme after aortic and mitral valve replacements*. Ann Clin Res, 1983. **15**(5-6): p. 189-93.

73. Williams, H., P.F. Langlois, and J.L. Kelly, *The effect of simultaneous intravenous administration of nitroglycerin and heparin on partial thromboplastin time*. Mil.Med., 1995. **160**(9): p. 449-452.

Figure Legends

Figure 1 Use of vasopressors before and during CPB. CPB = cardiopulmonary bypass; MAP = mean arterial pressure; IV = intravenous; NS = normal saline; U = unit.

Figure 2 Use of vasopressors at the end of CPB. CPB = cardiopulmonary bypass; MAP = mean arterial pressure; TEE = transesophageal echocardiography; IV = intravenous; NS = normal saline; RV = right ventricle; LV = left ventricle; IABP = intraaortic balloon pump; ECMO = extracorporeal membrane oxygenation. * The mean arterial pressure value confirmed with central aortic measurement.

Table 1. Baseline Characteristics of the Study Population

Characteristic	Control (N = 15)	Nitroglycerin (N = 15)
Age (yrs)	75 ± 9	71 ± 10
Sex, n (%)		
Male	6 (40)	9 (60)
Female	9 (60)	6 (40)
BMI (kg/m ²)	27 ± 4	26 ± 4
NYHA class, n (%)		
1	5 (36)	2 (15)
2	3 (21)	3 (23)
3	5 (36)	5 (39)
4	1 (7)	3 (23) ^a
Parsonnet score	25 ± 8	29 ± 9
Current smoking, n (%)	2 (13)	1 (7)
Type of surgery, n (%)		
One valve	4 (27)	4 (27)
Multiple valves	1 (7)	1 (7)
CABG	3 (20)	2 (13)
CABG + valve(s)	7 (47)	7 (47)
Other	0 (0)	1 (7)
Cardiac disease, n (%)		
Prior myocardial infarction	3 (20)	2 (13)
Recent myocardial infarction	3 (20)	3 (20)
Unstable angina	4 (27)	4 (27)
Congestive heart failure	9 (60)	11 (73)
Acute endocarditis	0 (0)	2 (13)

Atrial fibrillation	6 (40)	5 (33)
Pacemaker	1 (7)	1 (7)
Comorbidities, n (%)		
Hypertension	11 (73)	9 (60)
Diabetes mellitus	2 (13)	3 (20)
Peripheral vascular disease	6 (40)	5 (33)
Renal failure	5 (33)	6 (40)
COPD	4 (27)	1 (7)
Drug therapy at admission, n (%)		
Nitrates	4 (27)	3 (20)
Calcium-channel antagonists	6 (40)	4 (27)
Beta-blockers	7 (47)	13 (87)
ACE inhibitors	8 (53)	8 (53)
Digoxin	5 (33)	3 (20)
Diuretics	9 (60)	12 (80)
Salicylates	5 (33)	5 (33)
Left ventricular ejection fraction (%)	49 ± 12	50 ± 12
Glycemia at the beginning of surgery (mmol/L)	6.4 ± 1.7	6.9 ± 2.1
Duration of surgery (min)		
CPB	97 ± 32	118 ± 49
Aorta clamping	72 ± 28	84 ± 49

Abbreviations: NYHA, New York Heart Association; CABG, coronary artery bypass graft; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; ACE, angiotensin-converting enzyme; BMI, body mass index; CPB, cardiopulmonary bypass.

^aNot available in two patients.

Table 2. Mean Cerebral Saturation and Other Perfusion Values During Surgery

Variables					<i>P</i> Value	<i>P</i> Value	<i>P</i> Value
		T0	T1	T2	(group)	(time)	(group*time)
Left ScO ₂	Control	63 ± 8	61 ± 11	52 ± 14	0.28	0.052	0.006 ^a
	NTG	54 ± 11	56 ± 13	56 ± 7			
Right ScO ₂	Control	59 ± 11	56 ± 14	46 ± 14	0.71	0.02	0.005 ^a
	NTG	51 ± 8	53 ± 11	53 ± 7			
MVO ₂	Control	82 ± 4	84 ± 5	78 ± 6	0.89	0.0003	0.21
	NTG	78 ± 8	86 ± 5	79 ± 7			
PCO ₂	Control	40 ± 4	39 ± 5	38 ± 4	0.09	0.92	0.47
	NTG	37 ± 3	38 ± 5	38 ± 8			
ΔPCO ₂	Control	7 ± 2	4 ± 3	4 ± 2	0.89	< 0.0001	0.18
	NTG	7 ± 1	3 ± 2	5 ± 3			
Lactates	Control	1.4 ± 0.6	2.8 ± 1.0	3.2 ± 1.3	0.16	< 0.0001	0.41
	NTG	1.5 ± 0.5	3.2 ± 0.8	4.0 ± 1.9			

Abbreviations: ScO₂, cerebral saturation; NTG, nitroglycerin; T0, baseline value before nitroglycerin infusion; T1, beginning of cardiopulmonary bypass; T2, end of cardiopulmonary bypass times; MVO₂, mixed venous blood saturation provided by the distal port of the Swan-Ganz catheter; ΔPCO₂, difference between partial pressure of carbon dioxide of arterial and venous blood.

^aT0 and T1 are statistically different from T2, but only in control group.

Table 3. Main Hemodynamic Values During Surgery

Hemodynamic variables					<i>P</i> Value	<i>P</i> Value	<i>P</i> Value
		T0	T1	T2	(group)	(time)	(group*time)
Systolic BP	Control	109 ± 16	101 ± 15	109 ± 20	0.41	0.053	0.95
	NTG	105 ± 21	95 ± 17	106 ± 15			
Heart rate	Control	53 ± 11	59 ± 11	70 ± 11	0.08	<0.0001 ^a	0.83
	NTG	55 ± 9	61 ± 15	78 ± 15			
RAP	Control	10 ± 3	10 ± 5	12 ± 5	0.03	0.01 ^a	0.42
	NTG	13 ± 5	12 ± 6	17 ± 3			
Systolic PAP	Control	32 ± 6	32 ± 7	37 ± 8	0.004	0.0006 ^a	0.16
	NTG	44 ± 18	37 ± 10	48 ± 10			
PAWP	Control	15 ± 4	15 ± 4	20 ± 4	0.35	0.06	0.77
	NTG	18 ± 7	15 ± 9	22 ± 3			
Indexed cardiac output	Control	2.0 ± 0.3	1.9 ± 0.4	2.2 ± 0.4	0.70	0.0003 ^a	0.43
	NTG	1.9 ± 0.4	1.9 ± 0.4	2.4 ± 0.8			

Abbreviations: BP, blood pressure; NTG, nitroglycerin; RAP, right atrial pressure; PAP, pulmonary artery pressure; PAWP, pulmonary artery wedge pressure; T0, baseline value before nitroglycerin infusion; T1, beginning of cardiopulmonary bypass; T2, end of cardiopulmonary bypass times.

^aT0 and T1 are statistically different from T2.

Table 4. Vasopressors and Fluids Needs

	Control	NTG	<i>P</i> Value
Vasopressors^a			
Norepinephrine, μg	546 \pm 563	1209 \pm 1037	0.04
Norepinephrine, $\mu\text{g}/\text{min}^{\text{b}}$	2.2 \pm 2.4	4.2 \pm 3.7	0.096
Phenylephrine, μg	6330 \pm 3931	11,303 \pm 8910	0.06
Phenylephrine, $\mu\text{g}/\text{min}^{\text{b}}$	31 \pm 20	36 \pm 27	0.55
Vasopressin, (U)	2 \pm 4	3 \pm 4	0.36
Vasopressin, (U/min)	0.0074 \pm 0.0122	0.0116 \pm 0.0137	0.3837
Ephedrine (mg)	3.5 \pm 7.9	4.3 \pm 8.8	0.78
Ephedrine ($\mu\text{g}/\text{min}$)	18.85 \pm 42.93	14.73 \pm 29.59	0.7618
IV fluids during surgery (mL)	4972 \pm 1175	5582 \pm 1322	0.19

Abbreviations: NTG, nitroglycerin; IV, intravenous; U, unit of vasopressin.

^a Three patients also received epinephrine as “salvage therapy”, one in the nitroglycerin group and two in the placebo group. There was no difference in the use of milrinone.

^b Mean dose per min for total surgery duration.

Table 5. Other Clinical and Security Outcomes

	Control	NTG	<i>P</i> Value
CK-MB ^a	19 ± 12	58 ± 67	0.006
Lactates (mEq/L)	1.7 ± 0.8	2.6 ± 2.8	0.27
Post-CPB hemodynamic instability, n (%)	10 (67)	11 (73)	0.69
IABP, n (%)	0 (0)	1 (7)	N/A
Vasopressors use >24 hours, n (%)	4 (27)	8 (53)	0.14
ICU stay (days)	3 ± 2	5 ± 4	0.18
Hospital stay (days)	9 ± 3	14 ± 7	0.06
Death, n (%)	0 (0)	2 (13)	N/A
Blood loss (mL)			
During surgery ^b	429 ± 261	547 ± 251	0.23
First 24 hours	460 ± 304	762 ± 411	0.03
Heparin, mg	306 ± 118	393 ± 111	0.047
Heparin, mg/duration of CPB	3.48 ± 1.73	3.86 ± 1.92	0.569
Blood units transfused (mL)	332 ± 408	380 ± 400	0.75
PaO ₂ /FiO ₂ ratio	372 ± 48	308 ± 106	0.046

Abbreviations: NTG, nitroglycerin; CPB, cardiopulmonary bypass; IABP, intra-aortic balloon pump; CK, creatine kinase; ICU, intensive care unit; N/A, not available because of small number of events; U, units of vasopressin; P/F ratio, ratio of the partial pressure of oxygen in the arterial blood to inspired fraction of oxygen at the end of surgery.

^a The CK-MB log value was analyzed because the value did not have a normal distribution.

^b There was no statistically significant difference between the change in hemoglobin before and after surgery (*p* = 0.17).

FIGURE 1

Protocol for inotropic agents management before and during CPB

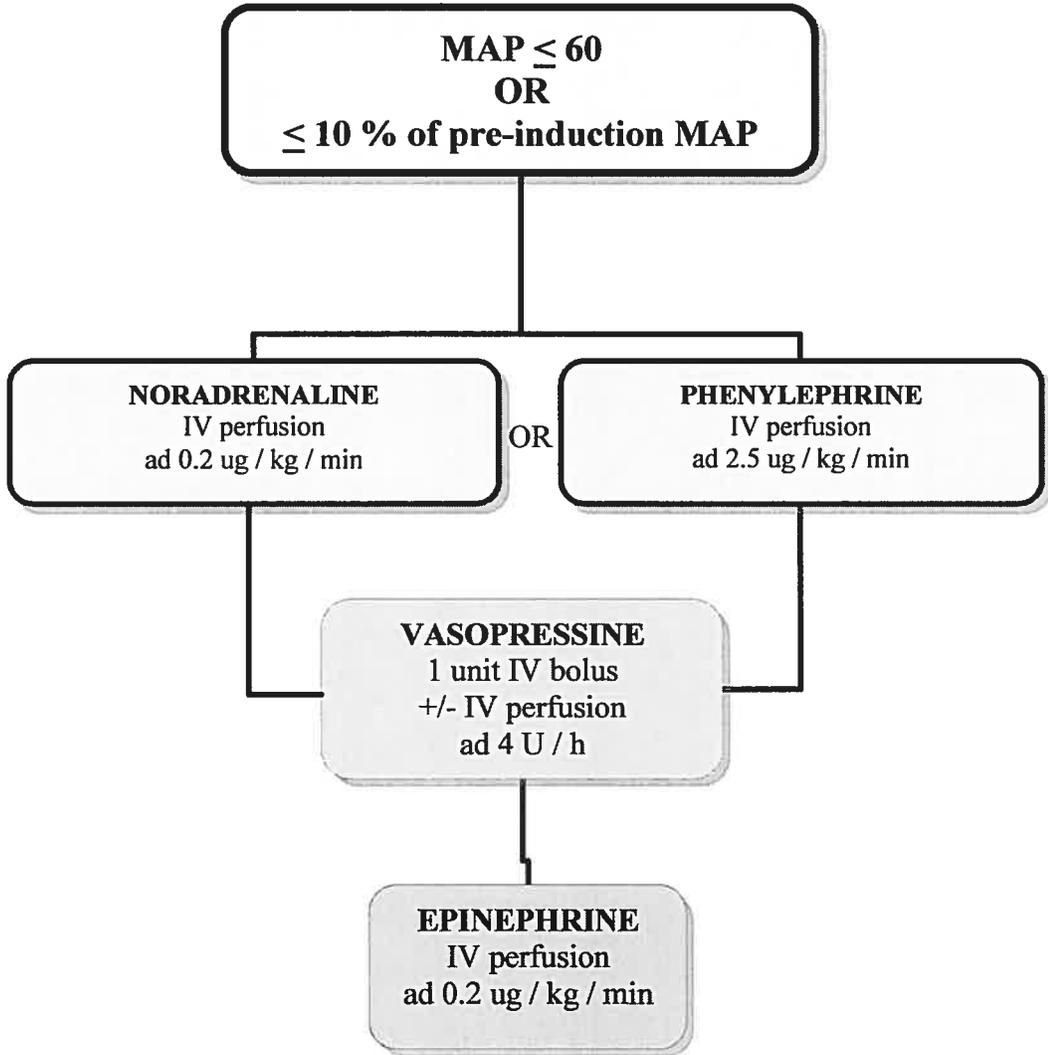
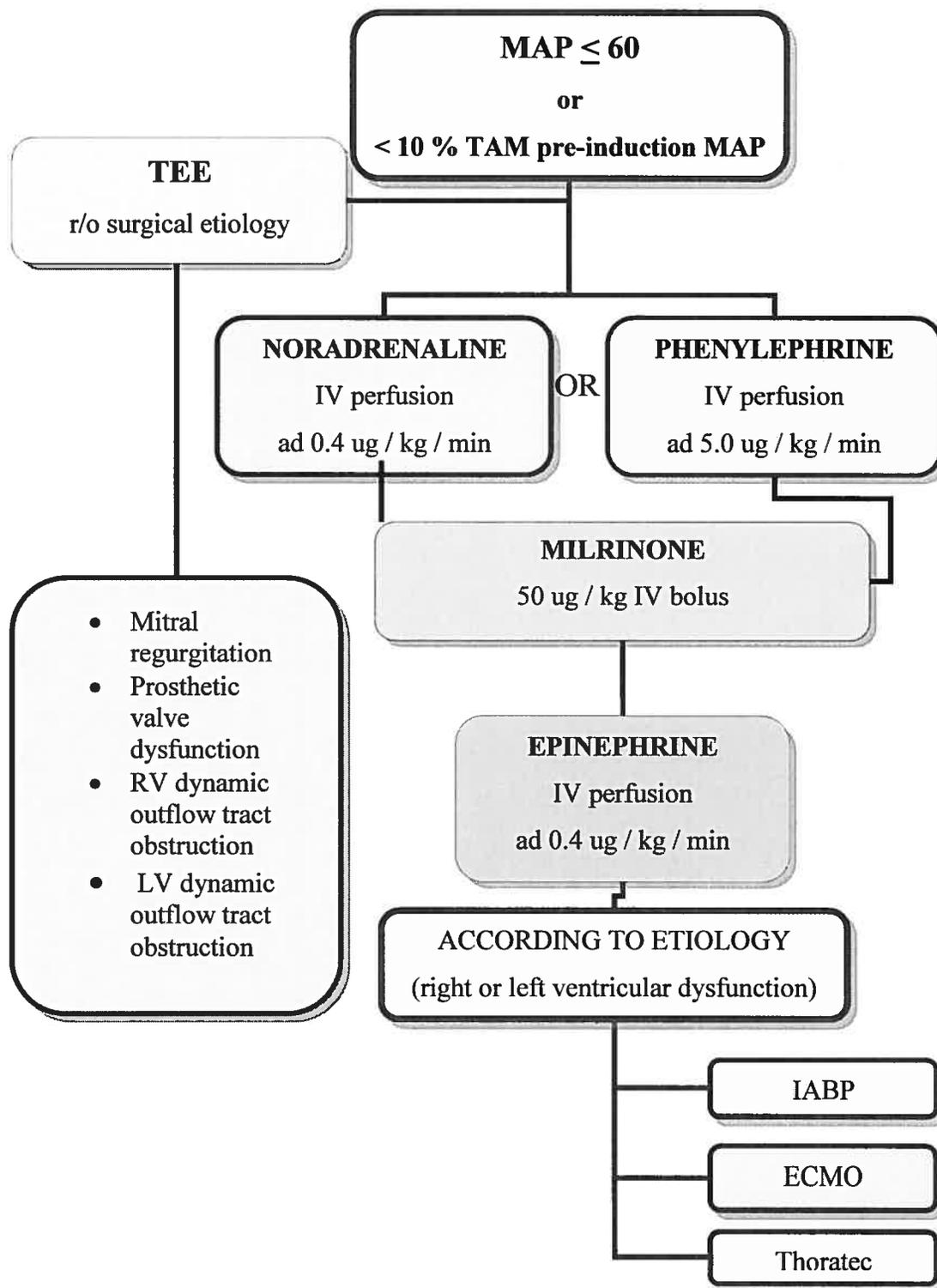


FIGURE 2

Protocol for inotropic agents management for CPB weaning



CHAPITRE 4: DISCUSSION

4.1 Méthodologie

4.1.1 Population à l'étude

Au cours des 5 dernières années, le nombre de patients devant subir des chirurgies valvulaires ou complexes a augmenté de façon significative au Canada²⁹⁶. De plus, étant donné l'âge grandissant de la population et l'augmentation des comorbidités associées, le risque chirurgical augmentera au cours des prochaines années^{39, 297, 298}. Ceci explique pourquoi nous avons concentré notre étude sur une population plus à risques. De plus, ce choix permet de maximiser le nombre d'événements per ou postopératoires dans le but de détecter une différence entre les groupes malgré le petit nombre de patients. Tous les patients éligibles n'ont malheureusement pas pu être approchés pour le recrutement, principalement par manque de ressources humaines disponibles ou à cause de projets de recherche concomitants nécessitant le même type de candidats. Aucune information n'a été recueillie au sujet des patients éligibles, mais non recrutés. Il est donc impossible d'exclure un biais de sélection lors de l'inclusion des patients, même si le recrutement dépendait davantage de la disponibilité des chercheurs que de l'exclusion volontaire de certains sujets.

Les patients ayant reçu de la NTG IV pour plus de 12 h dans les 24 h précédant la chirurgie ont été d'emblée exclus dans la mesure où des phénomènes de tolérance auraient pu venir contaminer les résultats³². En effet, l'administration de NTG IV à des patients sous l'effet de ce médicament depuis plus de 12 h aurait rendu la démonstration d'un effet positif difficile si ces patients y étaient déjà tolérants. De plus, l'utilisation de NTG chez des patients du groupe contrôle, même une fois la perfusion arrêtée pendant la chirurgie, aurait pu avoir des effets bénéfiques chez ce groupe en période périopératoire à cause des mécanismes présumés de la NTG comme agent de preconditionnement retardé. Tel que déjà mentionné, des études animales ont en effet démontré que la NTG pouvait protéger

contre les mécanismes d'ischémie-reperfusion jusqu'à 72 h après l'arrêt d'une perfusion de ce médicament^{222, 299}.

4.1.2 Protocole d'administration du médicament à l'étude

De nombreuses mesures ont été instaurées pour maintenir l'administration du médicament d'étude à l'aveugle. Le médicament était livré directement de la pharmacie à la salle d'opération dans des contenants uniformes, recouverts de papier opaque rendant impossible la reconnaissance du médicament administré. De plus, en l'absence d'effet hémodynamique significatif, il est difficile de conclure qu'une chute de tension artérielle au début de la perfusion ait permis à l'anesthésiste la reconnaissance de la perfusion de NTG.

Le choix du moment d'administration (dès l'anesthésie, plutôt qu'uniquement lors de la CEC) est relié au mécanisme d'action présumé de la NTG sur la dysfonction endothéliale. En effet, si la libération de NO agit comme élément réduisant les dommages tissulaires provoqués lors de la reperfusion par un mécanisme semblable au préconditionnement physiologique tel que suggéré par la revue de littérature, il était important de s'assurer que le médicament soit déjà en circulation au moment du stress ischémique. En effet, tel que décrit précédemment, il existe un danger, du moins théorique, à l'administration de donneurs de NO uniquement au moment de la reperfusion, alors que la production de métabolites tels les peroxynitrites pourrait avoir un effet délétère plutôt que bénéfique sur les dommages tissulaires^{233, 238}.

La NTG offre l'avantage d'être un médicament dont le profil est maintenant bien connu puisque utilisé depuis des décennies en chirurgie cardiaque, universellement disponible et peu coûteux. De nouveaux agents, comme le FK 409^{251, 255}, pourraient cependant offrir des avantages similaires ou supérieurs, avec un profil d'effets secondaires plus favorables, mais leur disponibilité limitée et leur coût représentaient des inconvénients non-négligeables pour cette étude.

4.1.3 Choix des points d'aboutissement

Le choix d'une valeur paraclinique intermédiaire comme la saturométrie cérébrale plutôt que d'une mesure clinique comme point d'aboutissement primaire est certainement sous-optimal en termes d'interprétation des résultats et de bénéfices réels pour le patient. Les hypothèses selon lesquelles la saturométrie cérébrale est un bon marqueur de la perfusion tissulaire cérébrale locale et un marqueur indirect de la perfusion tissulaire régionale de d'autres organes sont principalement basées sur de petites études dont la qualité méthodologique est souvent limitée¹⁸. Cependant, le mécanisme d'action présumé de la NTG dans ce contexte clinique passe par l'amélioration de la dysfonction endothéliale et, par conséquent, de la perfusion locale. La démonstration de ce phénomène constitue donc une première étape logique pour expliquer un bénéfice clinique éventuel de la NTG en chirurgie cardiaque à haut risque. De plus, l'utilisation de points d'aboutissement cliniques tels l'incidence de troubles cognitifs ou d'AVC en période postopératoire, l'incidence de complications hémodynamiques ou pulmonaires ou la mortalité aurait nécessité un grand nombre de sujets et quelques années de recrutement si on tient compte de la relative rareté de ces événements en période postopératoire³⁹ et du nombre de patients à haut risque opérés dans l'établissement où a été effectuée cette étude. Les résultats obtenus dans cette étude constituent un argument pour justifier la planification d'une telle étude, idéalement multicentrique pour accélérer le recrutement et rendre les résultats plus généralisables.

A posteriori, l'utilisation des données de saturation cérébrale pour le calcul et la comparaison d'aires sous la courbe totales ou en-deçà d'une certaine valeur critique (saturation inférieure à 50%, par exemple) aurait probablement eu une signification clinique plus grande. D'abord, parce que la NTG prévient peut-être des épisodes de désaturation sévères mais relativement brefs, qui ont peu d'impact sur la saturation moyenne d'un patient, tout en l'exposant à un risque augmenté de complications postopératoires. Ensuite, parce qu'il aurait été plus facile de corréler cliniquement des valeurs anormales pour des seuils ayant déjà été associés dans la littérature avec de moins bon devenir cliniques. Le choix de la saturation cérébrale moyenne comme point d'aboutissement primaire a été fait

dans l'optique de démontrer une amélioration globale de la perfusion tissulaire locale lors de l'utilisation de la NTG IV. Nous avons quand même présenté le nombre d'épisodes de désaturations en-deça d'une chute relative de 20% de la saturation cérébrale initiale pour faire écho aux études antérieures utilisant le spectroscope à infrarouge comme outil de monitoring intraopératoire. Cependant, la définition même de ces épisodes (combien de temps est nécessaire avec une saturation au-delà du seuil pour définir deux épisodes distincts) est imprécise dans la littérature. Le nombre d'épisodes de désaturation en-deça du seuil absolu de 50 % n'est pas rapporté parce que plusieurs patients avaient une saturation initiale $\leq 50\%$, rendant ces résultats difficiles à interpréter.

4.1.4 Analyses statistiques

La taille d'échantillon a été déterminée en fonction d'un effet présumé du médicament sur la saturation cérébrale moyenne en cours de CEC. Notre étude avait une puissance de 80% pour détecter une différence absolue de 10% entre les groupes en fonction d'un degré de signification de 0,05, en supposant une valeur de saturation cérébrale initiale de 65%. La saturation moyenne du groupe contrôle s'est avérée inférieure à la valeur présumée, probablement parce que celle-ci était basée sur une population générale de chirurgie cardiaque, alors qu'une proportion significative des patients recrutés dans cette étude souffrait d'insuffisance cardiaque pouvant affecter la saturation cérébrale initiale²⁰. Le choix du seuil de détection d'une amélioration de 10% de la valeur absolue de la saturation semble raisonnable dans la mesure où un changement inférieur à 10 % pourrait manquer de signification clinique²⁰, alors qu'un seuil supérieur ne permettrait pas de détecter un effet plus subtil qui pourrait avoir des conséquences cliniques pour le patient (cf discussion de l'article du chapitre 3). Mentionnons également que l'utilisation de l'ANOVA sur mesures répétées (plutôt qu'un simple ANOVA) pour l'analyse des données de saturation cérébrale à différents moments de la chirurgie (tableau 2 du chapitre 3, p.104) permet de comparer ces valeurs en tenant compte des variations intra-individuelles de saturation entre deux temps de chirurgie, même si les valeurs sont présentées sous forme de moyenne dans l'article. Cette précision est importante dans la mesure où le saturomètre

INVOS a été approuvé pour le suivi des variations intra-individuelles de la saturation cérébrale et non pour la comparaison directe entre les valeurs de patients différents.

4.2 Résultats

4.2.1 Caractéristiques de base des patients à l'étude

Les caractéristiques de base des patients à l'étude semblent comparables dans les deux groupes, à l'exception de l'utilisation de bêta-bloqueurs, plus élevée dans le groupe NTG. Cependant, les deux groupes présentaient des fréquences cardiaques similaires au départ. Il est important de noter que malgré l'absence de différences évidentes, certains facteurs de risques bien connus de complications périopératoires, comme une classe NYHA 4/4, un antécédent de chirurgie cardiaque ou la présence d'endocardite³⁰⁰, semblaient toujours plus fréquents dans le groupe NTG, laissant présager une comorbidité plus grande chez ces patients. Les valeurs supérieures initiales de pression artérielle auriculaire droite et de pression de l'artère pulmonaire dans le groupe NTG tendent à confirmer cette hypothèse. De plus, les temps de CEC apparaissent plus longs dans le groupe NTG, alors que le type de chirurgie est également distribué entre les groupes. Or, la durée de CEC est un facteur de risques de complications postopératoires^{301, 302}. Malgré le processus de randomisation, des différences entre les groupes ne sont pas nécessairement surprenantes lorsque la taille d'échantillon est limitée, mais peuvent rendre l'interprétation des résultats plus laborieuse.

Nous avons tenté d'inclure l'ensemble des caractéristiques pouvant avoir un impact sur le devenir clinique des patients en période postopératoire. Malheureusement, lors de l'évaluation préopératoire des patients, la présence de maladie cérébrovasculaire était incluse sous le vocable "*peripheral vascular disease*" avec la maladie vasculaire des membres inférieurs. Ce diagnostic aurait été utile dans le contexte où l'incidence d'événements neurologiques postopératoires est d'intérêt.

De par les caractéristiques des patients sélectionnés, il est clair que les résultats de notre étude s'appliquent à une population hautement sélectionnée, présentant un risque de

complications postopératoires bien au-dessus du patient cardiovasculaire moyen. L'utilité de la NTG IV chez des patients moins malades est difficile à prévoir à partir de nos résultats, en limitant la généralisation à d'autres populations. Cependant, il est important de noter que près de 75 % des AVC postopératoires surviennent chez des patients jugés à risques faibles ou modérés de complications cérébrales, lorsque ce risque est établi à partir des caractéristiques pré-opératoires traditionnellement associées aux ACV³⁰³. Il est donc possible que des patients souffrant de moins de comorbidités puissent aussi bénéficier de NTG IV peropératoire. De plus, certaines populations avec des anomalies spécifiques de la fonction endothéliale, comme les diabétiques^{159, 160, 162} par exemple, pourraient tirer avantage de la NTG IV.

4.2.2 Points d'aboutissement primaires

Les saturations moyennes lors de la CEC étaient similaires dans les deux groupes. Par ailleurs, les valeurs de saturation cérébrale initiales dans les deux groupes (entre 51 et 63%) étaient dans les valeurs attendues (47 à 83%)¹¹⁹ pour des patients devant subir une chirurgie cardiaque et présentant comme comorbidité un taux élevé d'insuffisance cardiaque clinique. Nous avons récemment démontré dans une étude comprenant 99 patients que ceux avec une fonction cardiaque normale définie par échocardiographie transoesophagienne avaient en moyenne une saturation cérébrale de 68% ± 10% comparativement à 60% ± 10% (p = 0.001) dans le groupe avec fonction cardiaque anormale (Paquet, communication personnelle). Les différences entre les saturations droites et gauches respectaient également la limite supérieure généralement acceptée de 10%²⁰. La saturation moyenne est une valeur globale qui, telle que mentionnée dans la discussion de l'article lui-même, n'est probablement pas d'une grande sensibilité clinique, dans la mesure où une désaturation importante mais limitée dans le temps pourrait avoir un impact important sur le pronostic du patient, sans avoir d'effet notable sur la valeur moyenne de saturation cérébrale.

À cet effet, l'évolution des saturations cérébrales dans le temps présente un plus grand intérêt clinique. Le choix de seulement trois mesures de saturation à des moments précis de la chirurgie implique nécessairement une perte d'information puisque cette variable était mesurée de façon continue et aurait pu être utilisée pour mesurer et comparer des aires sous la courbe, par exemple. Cependant, les périodes choisies (avant la perfusion de nitroglycérine, à l'initiation de la CEC et à la sortie de la CEC) permettent d'évaluer la perfusion cérébrale avant et après la CEC, cause première des épisodes d'ischémie-reperfusion que le médicament vise à prévenir. L'étude de ces périodes permettait également la comparaison avec l'évolution de d'autres marqueurs de perfusion tissulaire, qui ne pouvaient être mesurés de façon continue.

Comment expliquer les différences observées entre les groupes? Plusieurs auteurs ont rapporté les limitations de la mesure de la saturation cérébrale, résumées dans un article de revue par Edmonds *et al*²⁰. Le facteur le plus pertinent rendant difficile la comparaison des résultats entre patients est probablement la variation de la dispersion des ondes d'un individu à l'autre et pourrait être responsable d'une partie de la variabilité observée^{113, 144, 304}. La différence entre les groupes des autres facteurs physiologiques influençant la balance entre la livraison et la consommation d'O₂ du cerveau pourrait aussi expliquer en partie les résultats rapportés^{293, 294}. Cependant, lors de ces mesures de saturation cérébrale, aucune différence entre les groupes n'a pu être démontrée au niveau du débit cardiaque indexé, des variations d'hémoglobine et de la P_{CO2}. L'absence d'effet hémodynamique de la perfusion de NTG à des doses significatives peut apparaître surprenante. Pourtant, il est clair dans la littérature que chez des patients normotendus et normovolémiques au moment de la chirurgie, particulièrement lors de la CEC, les effets hémodynamiques de la NTG sont minimales¹⁶⁴⁻¹⁶⁶. Bien que près de deux-tiers des patients recrutés étaient connus hypertendus, la tension artérielle systolique moyenne, en tenant compte de l'écart-type observé, était normale chez la grande majorité des patients en début de procédure (cf tableau 3 du chapitre 3, p.105). De plus, l'emploi d'agents sédatifs et le protocole de CEC, incluant le débit de pompe et la température visée, étaient standardisés pour tous les patients. Même si des différences non mesurées entre les groupes auraient pu survenir étant

donné le petit nombre de patients, il est peu probable qu'elles expliquent entièrement les différences de saturation cérébrale entre les deux groupes.

À l'inverse, le mécanisme d'action présumé de la NTG permet d'expliquer les résultats observés. Tel que précédemment décrit dans la revue de la littérature, la CEC, via de multiples mécanismes interreliés (dont des épisodes d'ischémie-reperfusion), induit l'activation des cellules endothéliales, des neutrophiles et des plaquettes². Ce phénomène entraîne la libération de facteurs convergeant vers la production de dommages tissulaires. Une diminution de la saturation veineuse cérébrale représente une inadéquation entre la consommation et l'apport en O₂. Si l'on considère que la consommation cérébrale en O₂ change peu lors d'une chirurgie cardiaque sous anesthésie générale^{305, 306}, les variations de saturation sont principalement dues à une variation de l'apport en oxygène. Une baisse de saturation cérébrale témoigne donc d'un apport local inadéquat en O₂, suite à une baisse globale du débit cardiaque et/ou à des anomalies de la microvascularisation. La production de NO grâce à l'administration de NTG avec l'initiation de la CEC permettrait de briser le cercle vicieux d'ischémie - dysfonction endothéliale - vasoconstriction et activation neutrophilique – ischémie, entre autres en maintenant un tonus microvasculaire adéquat. La perfusion régionale serait ainsi maintenue malgré des variations « macrohémodynamiques », limitant les périodes subséquentes d'ischémie tissulaire et donc, de désaturation cérébrale.

À cet effet, il aurait été intéressant de poursuivre le monitoring cérébral pendant les 24-48 h suivant la chirurgie pour voir si la perfusion de NTG IV intraopératoire procure une protection relative contre les désaturations cérébrales postopératoires. L'utilisation de vasopresseurs pour plus de 24 h chez presque la moitié des patients témoignent d'une certaine instabilité persistante mettant les patients à risques pour de tels épisodes. Selon certaines théories précédemment discutées concernant l'effet possible de préconditionnement retardé de la NTG^{222, 226, 299}, il est possible que des bénéfices physiologiques et cliniques aient pu être détectés jusqu'à 2 ou 3 jours après la chirurgie, du moins pour les patients requérant toujours des soins intensifs.

Malheureusement, peu d'études cliniques humaines sont disponibles pour fins de comparaison concernant l'usage de la NTG pour le maintien de la perfusion locale. Une des seules études s'intéressant à l'impact de la NTG sur la saturation cérébrale en chirurgie cardiaque utilisait un devis rétrospectif, comparant le taux d'AVC de patients (n=1034) soumis à un protocole basé sur le maintien de la saturation cérébrale avec celui d'un groupe contrôle rétrospectif (n=1245)²³. Malgré une comorbidité plus grande, le premier groupe a présenté un taux d'AVC inférieur à 1 %, versus 2 % dans le groupe contrôle. Dans cette étude, la NTG n'était utilisée qu'en dernière ligne pour la correction de la saturation cérébrale, après l'optimisation de la FIO₂, de la position de la tête, de la PaCO₂, de la tension artérielle moyenne, du flot de pompe et de la profondeur de l'anesthésie. La proportion de patients ayant effectivement reçu de la NTG n'est pas rapportée. Même si ces autres mesures permettent de corriger une désaturation cérébrale, aucun mécanisme associé à ces mesures n'a été évoqué comme permettant de prévenir des dommages tissulaires dans les heures suivant la chirurgie cardiaque. La NTG IV pourrait présenter un bénéfice à plus long-terme pour la perfusion tissulaire et les dommages de reperfusion si ses effets mimant le préconditionnement retardé se confirment. De plus, la NTG possède des propriétés anti-inflammatoires propres¹⁵⁵ qui peuvent également contribuer à son bénéfice clinique, en plus de son rôle dans le maintien de la perfusion tissulaire locale²¹⁷, en justifiant, du moins théoriquement, l'utilisation en première ligne, et ce, avant même l'initiation de la CEC.

Une autre étude intéressante démontrant une amélioration de la perfusion tissulaire et du devenir clinique de patients ayant reçu une perfusion intraopératoire de NTG a été publiée par Thangathurai³⁰⁷ il y a maintenant 10 ans. Cette étude comparait l'oxymétrie cutanée et les taux d'ARDS d'un groupe de 56 patients subissant une chirurgie oncologique à très haut risque de complications cliniques et traités avec une perfusion de NTG IV (0-5 ug/kg/min), une hydratation agressive et du mannitol à un groupe contrôle rétrospectif (24 patients). Les auteurs ont démontré un taux de SDRA dramatiquement bas chez les patients ayant reçu ce protocole (0 vs 17%). Malgré ses nombreuses limitations, cette étude semble démontrer que l'utilisation de NTG peut contribuer à maintenir une perfusion tissulaire plus optimale lors de chirurgies à risques.

Ces études contribuent à prouver qu'une amélioration des marqueurs de perfusion tissulaire par l'administration de NTG IV lors de chirurgies à risques peut avoir un impact clinique réel pour le patient, tant au niveau neurologique qu'au niveau systémique. Quelle est la signification clinique réelle de la prévention d'une chute de désaturation absolue de 10-13 % en cours de chirurgie cardiaque ? Cette question ne peut être répondue sur la base des résultats présentés dans notre étude, puisqu'elle n'avait pas la puissance pour détecter des différences cliniques. Cependant, telles que récemment présentées dans un article de revue sur le sujet¹⁸, plusieurs études employant une stratégie de correction des désaturations relatives de plus de 20% ou en deçà de la valeur absolue de 50% ont démontré un bénéfice clinique. Avec des valeurs initiales près du 50% dans le groupe NTG et en observant les courbes d'évolution de saturation cérébrale dans le temps lors de la chirurgie cardiaque, il apparaissait évident que ces patients souffriraient de désaturations inquiétantes suite aux modifications hémodynamiques intrinsèques à la CEC. Prévenir ces épisodes, tel que la NTG semble le faire, pourrait donc contribuer à prévenir des complications cliniques significatives.

Une autre question importante soulevée par les résultats de notre étude est la raison de l'absence de différence entre les groupes pour les autres marqueurs de perfusion tissulaire. Selon nos hypothèses de départ et la revue de la littérature présentée, l'effet présumé de la NTG IV devrait se manifester au niveau de l'ensemble des lits vasculaires et non pas uniquement au niveau cérébral^{32, 33, 155}, avec un impact attendu au niveau des valeurs globales de perfusion tissulaire, telles la saturation veineuse mixte, la différence artérioveineuse de la PCO₂ et les lactates sériques. Plusieurs explications sont possibles. D'abord, la circulation cérébrale fait l'objet d'un mécanisme d'autorégulation²⁹⁴ et de perte d'autorégulation durant la CEC propre²⁹³ à ce lit vasculaire et pouvant particulièrement bénéficier de l'ajout de NTG. Cette explication va cependant à l'encontre des constatations de l'étude de Thangathurai précédemment citée³⁰⁷ qui témoignait d'une amélioration de la perfusion cutanée en présence de NTG. Elle ne procure pas non plus d'hypothèses quant à l'amélioration de la perfusion de multiples organes de modèles animaux soumis à des phénomènes d'ischémie-reperfusion, telle que décrite dans la revue de littérature^{240, 241, 245},

^{250, 251, 253}. Ensuite, la NTG peut avoir eu un impact sur ces mesures de perfusion globale, mais l'étude elle-même, de par sa petite taille, manquait de puissance pour le détecter.

Finalement, et c'est peut-être là l'argument le plus intéressant, la saturométrie cérébrale permet peut-être de diagnostiquer des phénomènes d'hypoperfusion locale non détectables par des mesures plus globales de perfusion. En effet, tel que démontré dans des modèles de microvascularisation tissulaire, les anomalies de perfusion microvasculaires sont souvent très inhomogènes avec des zones clairement hypoperfusées et présentant des saturations locales très basses, mais aussi des zones de microshunts artérioveineux augmentant artificiellement la saturation de sang veineux en provenance de ces régions³⁰⁸. Par conséquent, une saturation veineuse globale normale ne constitue probablement pas une garantie de perfusion tissulaire adéquate. En fait, l'apparition d'anomalies à ce niveau est probablement un phénomène tardif qui pourrait être prévenu par une correction précoce de marqueurs plus sensibles d'hypoperfusion locale. Ces phénomènes pourraient expliquer en partie les discordances observées entre les mesures de saturation cérébrale via la spectroscopie par infrarouge et celles obtenues par cathétérisme veineux jugulaire²⁰.

4.2.3 Points d'aboutissement secondaires

Une des constatations marquantes et inattendues parmi les points d'aboutissement secondaires mesurés a été l'augmentation supérieure des CK-mb dans le groupe NTG. Malgré les limitations d'une telle mesure (telles que décrites dans la discussion de l'article présenté au chapitre 4), il demeure troublant de constater qu'un médicament reconnu pour ses propriétés anti-ischémiques^{188, 189, 199, 202} soit associé à une élévation plus importante d'un marqueur de dommages myocardiques. D'autant plus qu'à l'étude plus attentive des données, on note que cette différence n'est pas due seulement à 1 ou 2 patients avec des élévations marquées, mais que le nombre de patients dans le groupe NTG avec des niveaux supérieurs à 20 est bel est bien plus élevé. Plusieurs hypothèses sont à considérer pour expliquer ces résultats. D'abord, la NTG, par un mécanisme inexpliqué dissocié de tout

changement hémodynamique, entraîne une augmentation de l'ischémie myocardique périopératoire. Cette explication irait à l'encontre de la littérature actuelle qui, bien que rapportant des effets variables de la NTG sur la protection anti-ischémique périopératoire, n'a jamais démontré, à notre connaissance, une augmentation du risque ischémique lors de chirurgies cardiaques^{195-197, 199, 200}. Une explication alternative serait de considérer que les patients du groupe NTG étaient, malgré la randomisation, plus à risques de complications périopératoires et que cette augmentation de CKmb n'est pas reliée à l'utilisation de NTG. Le petit nombre de patients recrutés entraîne un risque de randomisation imparfaite, avec 2 groupes présentant des caractéristiques différentes au départ. Le fait que les patients dans le groupe NTG semblaient plus à risques de complications, mais aient malgré tout maintenu une meilleure saturation cérébrale en cours de chirurgie, laisse supposer du bénéfice de ce médicament dans cette population. Finalement, une dernière hypothèse voudrait que l'amélioration de la microperfusion tissulaire cardiaque causée par la NTG contribue au "washout" précoce et/ou exagéré des CK-mb, laissant faussement suspecter une augmentation du taux d'ischémie myocardique.

Les autres points d'aboutissement cliniques évalués sont difficiles à interpréter dans la mesure où le nombre de patients par groupe est limité et donc le nombre d'événements survenus est petit. Le taux global de mortalité correspond au taux attendu pour le score de Parsonnet évalué en période préopératoire²⁹⁵. L'utilisation de vasopresseurs pour plus de 24 h et la durée de séjour hospitalier semblent être moins favorables dans le groupe NTG. Des comorbidités plus grandes chez ces patients, combinées à une tendance vers une plus longue CEC pourraient expliquer ces différences.

Plusieurs autres points d'aboutissement cliniques auraient été d'intérêt. La présence de dysfonctions cognitives postopératoires, de délirium, de dysfonction myocardique telle qu'évaluée par échographie cardiaque, de SDRA, de dysfonction rénale et d'infections postopératoires sont autant d'éléments qui pourraient être affectés par le maintien d'une meilleure perfusion tissulaire pendant la chirurgie. Malheureusement, malgré la sélection de patients à haut risque, ces événements demeurent tout de même relativement rares et leur

mesure exigerait un nombre de patients beaucoup plus grand pour en faire une analyse appropriée.

Un effort réel a cependant été fait pour identifier des effets secondaires possibles de l'utilisation de NTG IV chez des patients à haut risque devant subir une chirurgie cardiaque. Premièrement, aucune évidence d'hypotension significative n'a été documentée dans le groupe NTG. Les paramètres hémodynamiques ont évolué de la même façon dans les deux groupes, l'utilisation de vasopresseurs (lorsque corrigée pour les temps de CEC) était la même, ainsi que l'importance de la réplétion volémique. Aucune perfusion de médicament n'a dû être arrêtée à cause d'hypotension réfractaire. À des concentrations de 1 ug/kg/min, la NTG semble donc être bien tolérée chez des patients pourtant par ailleurs à risques de complications.

Une autre considération pouvant limiter potentiellement l'utilisation de NTG dans un contexte de chirurgie cardiaque est le risque théorique de saignement associé à son effet antiplaquettaire^{32, 35, 265}. Les pertes sanguines au moment de la chirurgie et le nombre de transfusions intraopératoires étaient comparables dans les deux groupes. Les pertes sanguines supérieures dans le groupe NTG dans les premières 24 h suivant la chirurgie peuvent difficilement être attribuées à la NTG, dont la demi-vie est très courte³³. De plus, malgré des inquiétudes soulevées quant à des interactions possibles entre la NTG et l'héparine, entraînant une résistance à l'héparine, les doses d'héparine utilisées dans les deux groupes (lorsque exprimées en fonction du temps de CEC) étaient comparables.

Finalement, la perte de la vasoconstriction hypoxique pulmonaire avec augmentation du shunt pulmonaire et hypoxémie secondaire a été décrite lors de l'utilisation de NTG IV^{182, 277}. Le ratio entre la pression artérielle en O₂ et la fraction inspirée d'O₂ a donc été mesuré à l'arrivée aux soins intensifs pour tous les patients. Ceux du groupe NTG ont présenté un ratio inférieur aux patients du groupe contrôle. Cependant, dans les deux cas, les valeurs étaient au-dessus de 300, ayant donc probablement peu d'impact clinique pour les patients. À noter également qu'au moment de cette mesure, la

perfusion du médicament à l'étude était terminée et l'utilisation de NTG IV était alors laissée à la discrétion de l'anesthésiologiste en charge du patient.

Les niveaux de méthémoglobinémie n'ont pas été mesurés dans cette étude, étant donné l'abondance de littérature témoignant de la sécurité du médicament aux doses et pour la période utilisées^{33, 173, 265, 279}.

4.3. Limitations

Bien que plusieurs points aient déjà été mentionnés, revenons sur les deux principales limitations de cette étude, soient le petit nombre de patients recrutés et le choix d'un point d'aboutissement primaire non clinique. La taille d'échantillon peut rendre le processus de randomisation imparfait, tel que suspecté dans cette étude, où plusieurs indices laissent croire que les patients du groupe NTG étaient plus malades. Par conséquent, les différences au niveau des points d'aboutissement cliniques pourraient être davantage attribuables à ce déséquilibre plutôt qu'à un effet délétère du médicament. Cependant, si les patients du groupe NTG étaient effectivement plus malades, le fait que leur saturation cérébrale ait été malgré tout maintenue durant la chirurgie cardiaque implique un effet d'autant plus bénéfique de la NTG au niveau cérébral. Un petit nombre de patients signifie également que les différences observées entre les groupes peuvent être grandement influencées par une ou deux valeurs hors normes, sans nécessairement illustrer un effet réel du médicament. C'est une des considérations importantes lors de l'interprétation des résultats de saturation cérébrale. Cependant, les résultats obtenus sont compatibles avec les effets physiologiques connus de la NTG et sont d'un ordre de grandeur réaliste si on les compare à d'autres études traitant de désaturations cérébrales corrigées par l'utilisation de NTG. De plus, les différences de saturation apparaissent dans le temps après que le patient ait été soumis au stress physiologique de la CEC, ce qui témoigne, encore une fois, davantage d'une plausibilité physiologique que d'une trouvaille purement statistique.

En l'absence de point d'aboutissement primaire clinique, les bénéfices réels de l'amélioration de variables physiologiques demeurent toujours spéculatifs. La médecine a connu maints exemples où la normalisation de paramètres intermédiaires s'est soldée par l'absence de bénéfice clinique ou pire, par un effet délétère pour le patient³⁰⁹⁻³¹¹. Le choix de la saturation cérébrale telle que mesurée par un appareil non invasif (et déjà validé dans ce contexte clinique) pour évaluer l'effet de la NTG n'est pas parfait. Outre les limitations de l'appareil lui-même, la saturation veineuse n'est qu'un indice indirect de perfusion locale et peut être influencée par une multitude de facteurs autres que la NTG. De plus, elle ne témoigne que des phénomènes survenant au niveau cérébral et non au niveau systémique. De façon réaliste, il est toutefois actuellement très difficile d'évaluer adéquatement les effets physiologiques microvasculaires réels de la NTG. En effet, si la NTG atténue la dysfonction endothéliale causée par la CEC, comment évaluer l'endothélium en temps réel dans un contexte de chirurgie cardiaque? Il existe bien des appareils de monitoring de la microvascularisation (sublinguale³¹²), mais ils demeurent pour le moment des outils expérimentaux, non disponibles sur une base quotidienne. Dans ces circonstances, l'utilisation de la saturométrie cérébrale, non invasive et facile d'installation, offre une alternative raisonnable pour comprendre les effets de la NTG en chirurgie cardiaque. Bien que l'amélioration de la saturation cérébrale ne soit qu'une première étape vers la démonstration d'un bénéfice clinique de la NTG pour le patient, elle offre une explication physiologique à des effets cliniques possibles et une cible thérapeutique à monitorer pour le clinicien aux prises avec un patient à haut risque soumis aux tumultes de la CEC.

Finalement, en plus de la sélection de patients à haut risque limitant la généralisation des résultats de l'étude aux patients à risques faibles ou modérés déjà mentionnée, la pertinence de ce traitement pour des patients subissant des chirurgies cardiaques sans CEC demeure inconnue. Bien que certains types de chirurgies (valvulaires, entre autres) requièrent nécessairement l'utilisation de CEC, de plus en plus de chirurgies cardiaques se font maintenant sans elle^{313, 314}. Ces patients pourraient-ils néanmoins bénéficier d'une perfusion de NTG? À cet effet, plusieurs études^{24, 137} ont démontré que

l'absence de CEC n'était pas synonyme de bénignité en terme d'oxygénation cérébrale. Des désaturations cérébrales significatives ont été notées, accompagnées dans au moins une étude²⁴ par des changements d'EEG plus tardifs. Goldman et al. ont inclus dans leur étude²³ portant sur la prévention d'événements cérébrovasculaires par la correction de désaturations cérébrales des patients subissant des chirurgies cardiaques avec et sans CEC, avec un bénéfice similaire, lorsque contrôlé pour le type de chirurgies. Même en l'absence de CEC, les patients subissant une chirurgie cardiaque sont soumis à des périodes d'instabilité hémodynamique, souvent associées aux mobilisations cardiaques. Par conséquent, les mêmes principes de protection contre la dysfonction endothéliale causée par ces périodes d'ischémie-reperfusion par la NTG pourraient s'appliquer, bien que ces phénomènes doivent être spécifiquement étudiés chez cette population.

Conclusion

La chirurgie cardiaque, particulièrement celle nécessitant l'utilisation d'une circulation extracorporelle, représente un stress physiologique important entraînant des changements "macrovasculaires" (fluctuation de tension artérielle, baisse du débit cardiaque, etc), mais aussi des changements "microvasculaires". À ce niveau, une multitude d'acteurs interagissent dans une cascade inflammatoire menant trop souvent à des dommages tissulaires. L'endothélium constitue l'un des éléments-clé de cette cascade et sa dysfonction persiste souvent bien au-delà des dysfonctions macrovasculaires périopératoires. Si le monitoring habituel en anesthésie cardiaque s'est attardé aux fluctuations macrovasculaires avec succès, il n'en demeure pas moins que certains patients sont encore confrontés à leur lot de complications postopératoires, d'où l'intérêt de détecter et de corriger des anomalies de perfusion plus subtiles. La détection de désaturations cérébrales à l'aide du spectroscope par infrarouge pourrait être une source d'information utile en chirurgie cardiaque. La prévention de ces épisodes par l'utilisation de NTG IV pourrait représenter une meilleure perfusion tissulaire régionale, entraînant un bénéfice clinique pour le patient.

Notre étude a permis de démontrer que des patients à haut risque de complications postopératoires de chirurgie cardiaque subissaient des baisses de saturation cérébrale en cours de chirurgie. Lorsque ceux-ci étaient exposés à une perfusion de NTG IV, leur saturation cérébrale était toutefois maintenue. Même en étant conscients des limitations de cette étude et de l'exploitation sous-optimale de l'ensemble des données recueillies, nous croyons que ce maintien de la saturation cérébrale par la NTG est bien réel et représente une illustration des mécanismes "endothéliaux-protecteurs" de ce médicament. Il demeure encore énormément de questions non résolues. À quel moment la NTG devrait-elle être administrée ? À quel moment devrait-elle être arrêtée ? Quelle dose utiliser ? Est-il préférable de prescrire une dose fixe ou de titrer pour une mesure de saturation prédéfinie ? Y aurait-il un bénéfice à l'utiliser en association avec des donneurs de groupements -thiol

(comme la N-acétylcystéine) pour en potentialiser les effets ? Quels patients risquent d'en bénéficier davantage ?

Même si on admet que la NTG prévient des épisodes de désaturation cérébrale en chirurgie cardiaque avec CEC chez des patients à haut risque, cette étude ne permet pas de conclure à l'amélioration du devenir clinique, entre autres parce qu'elle n'avait pas la puissance nécessaire pour le faire. Les complications neurologiques, hémodynamiques, pulmonaires, rénales et infectieuses sont autant de sujets à investiguer. On peut également se demander si la NTG constitue le meilleur donneur de NO disponible, permettant d'obtenir le plus de bénéfices avec un profil d'effets secondaires acceptables ? Dans notre étude, la NTG était particulièrement bien tolérée hémodynamiquement et les effets secondaires potentiels attendus n'ont pas été des facteurs limitant son utilisation.

Toutes ces questions sont d'autant plus pertinentes qu'elles ne concernent pas uniquement les patients devant subir une chirurgie cardiaque avec CEC. En effet, les mécanismes physiopathologiques discutés pour la CEC s'appliquent possiblement à une multitude de processus fréquemment rencontrés chez les patients critiqueusement malades, souffrant de sepsis sévère, de polytrauma ou de conditions inflammatoires comme le SDRA. Le rôle joué par l'endothélium dans toutes ces pathologies est encore plus ou moins bien défini, mais il est de plus en plus clair que des processus microvasculaires et des problèmes de perfusion régionale sont également impliqués³¹⁵⁻³¹⁸. Jusqu'à quel point des agents donneurs de NO comme la NTG pourraient être utiles pour ces conditions demeure une question qui mérite certainement d'être explorée.

Bibliographie

1. Le nouveau visage des maladies cardiovasculaires et des accidents cérébraux vasculaires au Canada. Fondation des maladies du coeur du Canada, Statistiques Canada; 2000.
2. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 1997;112(3):676-92.
3. Van Caenegem O, Jacquet LM, Goenen M. Outcome of cardiac surgery patients with complicated intensive care unit stay. *Curr Opin Crit Care* 2002;8(5):404-10.
4. Ahonen J, Salmenpera M. Brain injury after adult cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48(1):4-19.
5. Weissman C. Pulmonary complications after cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;8(3):185-211.
6. Sakorafas GH, Tsiotos GG. Intra-abdominal complications after cardiac surgery. *Eur J Surg* 1999;165(9):820-7.
7. Pezzella AT, Ferraris VA, Lancey RA. Care of the adult cardiac surgery patient: part I. *Curr Probl Surg* 2004;41(5):458-516.
8. Pezzella AT, Ferraris VA, Lancey RA. Care of the adult cardiac surgery patient: part II. *Curr Probl Surg* 2004;41(6):526-74.
9. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, Jr., Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(7):1149-60.
10. Verrier ED, Morgan EN. Endothelial response to cardiopulmonary bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 1998;66(5 Suppl):S17-9; discussion S25-8.
11. Boyle EM, Jr., Pohlman TH, Cornejo CJ, Verrier ED. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: ischemia-reperfusion. *Ann Thorac Surg* 1996;62(6):1868-75.
12. Slogoff S, Keats AS. Does perioperative myocardial ischemia lead to postoperative myocardial infarction? *Anesthesiology* 1985;62(2):107-14.
13. Ander DS, Jaggi M, Rivers E, et al. Undetected cardiogenic shock in patients with congestive heart failure presenting to the emergency department. *Am J Cardiol* 1998;82(7):888-91.

14. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet* 1998;351(9106):857-61.
15. Yeh T, Jr., Gouldman J, Auden SM, et al. Mixed venous oxygen saturation does not adequately predict cerebral perfusion during pediatric cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122(1):192-3.
16. Madsen PL, Secher NH. Near-infrared oximetry of the brain. *Prog Neurobiol* 1999;58(6):541-60.
17. Wahr JA, Tremper KK, Samra S, Delpy DT. Near-infrared spectroscopy: theory and applications. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996;10(3):406-18.
18. Taillefer MC, Denault AY. Cerebral near-infrared spectroscopy in adult heart surgery: systematic review of its clinical efficacy. *Can J Anaesth* 2005;52(1):79-87.
19. Edmonds HL, Jr. Detection and Treatment of Cerebral Hypoxia Key to Avoiding Intraoperative Brain Injuries. *APSF Newsletter* 1999;14(3):25-32.
20. Edmonds HL, Jr., Ganzel BL, Austin EH, 3rd. Cerebral oximetry for cardiac and vascular surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;8(2):147-66.
21. Edmonds HL, Jr., Thomas MH, et al. Cerebral oxygen desaturation during myocardial revascularization is associated with frontal lobe injury. *Anesthesia and Analgesia* 1998;86:SCA13.
22. Edmonds HL, Sehic A, Pollock SB Jr, Ganzel BL. Low cerebrovenous oxygen saturation predicts disorientation. *Anesthesiology* 1998;89:941.
23. Goldman S, Sutter F, Ferdinand F, Trace C. Optimizing intraoperative cerebral oxygen delivery using noninvasive cerebral oximetry decreases the incidence of stroke for cardiac surgical patients. *Heart Surg Forum* 2004;7(5):E376-81.
24. Novitzky D, Boswell BB. Total Myocardial Revascularization without Cardiopulmonary Bypass Utilizing Computer-Processed Monitoring to Assess Cerebral Perfusion. *Heart SurgForum* 2000;3(3):198-202.

25. Schmahl TM. Operative changes effecting incidence of perioperative stroke (IPS) using cerebral oximeter (CO) and aortic ultrasonography (AU). *Anesthesiology* 2000;(Suppl.):399.
26. Alexander JCJ, M.A. Kronenfeld, D.R. Dance. Reduced postoperative length of stay may result from using cerebral oximetry monitoring to guide treatment. *Outcomes* 2001.
27. Yao FSF, Levin SK, et al. Maintaining cerebral oxygen saturation during cardiac surgery shortened ICU and hospital stay. *AnesthAnalg* 2001;92:SCA86.
28. Ganzel BL, P.B. Cerrito, H.L. Jr Edmonds. Multimodality neuromonitoring improves CABG recovery. In: 38th Annual Meeting; 2002 January 28-30; Fort Lauderdale, Florida: Society of Thoracic Surgeons; 2002.
29. Iglesias I. JMM, D. Bainbridge, S. Adams. Monitoring cerebral oxygen saturation significantly decreases postoperative length of stay: a prospective randomized blinded study. *Heart Surg Forum* 2003;6:204.
30. Jalali S. FH, E.T. Pierce. Routine cerebral oxygen monitoring fails to improve neurological outcome in cardiac surgery. *Anesth Analg* 2003;96:SCA8.
31. Yao F.S. CAH, S.W. Huang, C.C.Tseng. Maintaining adequate cerebral oxygen saturation during cardiac surgery shortened intensive care unit stay in female gender. *Anesth Analg* 2002;94:83.
32. Beloucif S, Beloucif L, Payen D. Dérivés nitrés et anesthésie-réanimation: bases physiopathologiques et indications thérapeutiques. *Cah Anesthesiol* 1991;39(4):261-74.
33. Sorkin EM, Brogden RN, Romankiewicz JA. Intravenous glyceryl trinitrate (nitroglycerin). A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1984;27(1):45-80.
34. Kaplan JA, Finlayson DC, Woodward S. Vasodilator therapy after cardiac surgery: a review of the efficacy and toxicity of nitroglycerin and nitroprusside. *CanAnaesthSocJ* 1980;27(3):254-9.
35. Mehta JL. Endothelium, coronary vasodilation, and organic nitrates. *Am Heart J* 1995;129(2):382-91.

36. Kirklin JK, Kirklin JW. Cardiopulmonary bypass for cardiac surgery. In: Sabiston DC, Spencer FC, eds. *Surgery of the chest*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1990:1107-25.
37. Donovan TJ. Witness to the birth of cardiovascular surgery. A personal memoir--Part One of Two. *Conn Med* 2001;65(3):149-57.
38. Donovan TJ. Witness to the birth of cardiovascular surgery. A personal memoir--2. *Conn Med* 2001;65(4):219-30.
39. Estafanous FG, Loop FD, Higgins TL, et al. Increased risk and decreased morbidity of coronary artery bypass grafting between 1986 and 1994. *Ann Thorac Surg* 1998;65(2):383-9.
40. Hammermeister KE, Burchfiel C, Johnson R, Grover FL. Identification of patients at greatest risk for developing major complications at cardiac surgery. *Circulation* 1990;82(5 Suppl):IV380-9.
41. Magovern JA, Sakert T, Magovern GJ, et al. A model that predicts morbidity and mortality after coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 1996;28(5):1147-53.
42. Fortescue EB, Kahn K, Bates DW. Development and validation of a clinical prediction rule for major adverse outcomes in coronary bypass grafting. *Am J Cardiol* 2001;88(11):1251-8.
43. Asimakopoulos G, Smith PL, Ratnatunga CP, Taylor KM. Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999;68(3):1107-15.
44. Utley JR. Pathophysiology of cardiopulmonary bypass: current issues. *J Card Surg* 1990;5(3):177-89.
45. Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, Stewart RW, Blackstone EH, Kirklin JW. Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Engl J Med* 1981;304(9):497-503.
46. Kluft C, Dooijewaard G, Emeis JJ. Role of the contact system in fibrinolysis. *Semin Thromb Hemost* 1987;13(1):50-68.

47. Le Deist F, Menasche P, Kucharski C, Bel A, Piwnica A, Bloch G. Hypothermia during cardiopulmonary bypass delays but does not prevent neutrophil-endothelial cell adhesion. A clinical study. *Circulation* 1995;92(9 Suppl):II354-8.
48. Menasche P, Peynet J, Haeffner-Cavaillon N, et al. Influence of temperature on neutrophil trafficking during clinical cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1995;92(9 Suppl):II334-40.
49. Jansen NJ, van Oeveren W, Gu YJ, van Vliet MH, Eijnsman L, Wildevuur CR. Endotoxin release and tumor necrosis factor formation during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992;54(4):744-7; discussion 7-8.
50. Cavarocchi NC, Schaff HV, Orszulak TA, Homburger HA, Schnell WA, Jr., Pluth JR. Evidence for complement activation by protamine-heparin interaction after cardiopulmonary bypass. *Surgery* 1985;98(3):525-31.
51. Kirklin JK, Chenoweth DE, Naftel DC, et al. Effects of protamine administration after cardiopulmonary bypass on complement, blood elements, and the hemodynamic state. *Ann Thorac Surg* 1986;41(2):193-9.
52. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86(6):845-57.
53. Moore FD, Jr., Warner KG, Assousa S, Valeri CR, Khuri SF. The effects of complement activation during cardiopulmonary bypass. Attenuation by hypothermia, heparin, and hemodilution. *Ann Surg* 1988;208(1):95-103.
54. Tennenberg SD, Clardy CW, Bailey WW, Solomkin JS. Complement activation and lung permeability during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1990;50(4):597-601.
55. Wakefield TW, Kirsh MM, Till GO, Brothers TE, Hantler CB, Stanley JC. Absence of complement-mediated events after protamine reversal of heparin anticoagulation. *J Surg Res* 1991;51(1):72-6.
56. Seghaye MC, Duchateau J, Grabitz RG, et al. Complement activation during cardiopulmonary bypass in infants and children. Relation to postoperative multiple system organ failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106(6):978-87.

57. Gu YJ, van Oeveren W, Akkerman C, Boonstra PW, Huyzen RJ, Wildevuur CR. Heparin-coated circuits reduce the inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993;55(4):917-22.
58. Ohri SK, Bjarnason I, Pathi V, et al. Cardiopulmonary bypass impairs small intestinal transport and increases gut permeability. *Ann Thorac Surg* 1993;55(5):1080-6.
59. Andersen LW, Landow L, Baek L, Jansen E, Baker S. Association between gastric intramucosal pH and splanchnic endotoxin, antibody to endotoxin, and tumor necrosis factor-alpha concentrations in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 1993;21(2):210-7.
60. Sinclair DG, Haslam PL, Quinlan GJ, Pepper JR, Evans TW. The effect of cardiopulmonary bypass on intestinal and pulmonary endothelial permeability. *Chest* 1995;108(3):718-24.
61. Riddington DW, Venkatesh B, Boivin CM, et al. Intestinal permeability, gastric intramucosal pH, and systemic endotoxemia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Jama* 1996;275(13):1007-12.
62. te Velthuis H, Jansen PG, Oudemans-van Straaten HM, Sturk A, Eijssman L, Wildevuur CR. Myocardial performance in elderly patients after cardiopulmonary bypass is suppressed by tumor necrosis factor. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110(6):1663-9.
63. Hennein HA, Ebba H, Rodriguez JL, et al. Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108(4):626-35.
64. Eppinger MJ, Ward PA, Bolling SF, Deeb GM. Regulatory effects of interleukin-10 on lung ischemia-reperfusion injury. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112(5):1301-5; discussion 5-6.
65. Boyle EM, Jr., Lille ST, Allaire E, Clowes AW, Verrier ED. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: atherosclerosis. *Ann Thorac Surg* 1997;63(3):885-94.
66. Sellke FW, Banto T, Nakamura T, Boyle EM, Jr., Verrier ED. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the pathophysiology of vasomotor dysfunction. *Ann Thorac Surg* 1996;62(4):1222-8.

67. Boyle EM, Jr., Pohlman TH, Johnson MC, Verrier ED. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg* 1997;63(1):277-84.
68. Boyle EM, Jr., Verrier ED, Spiess BD. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the procoagulant response. *Ann Thorac Surg* 1996;62(5):1549-57.
69. Bassenge E. Coronary vasomotor responses: role of endothelium and nitrovasodilators. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994;8(4):601-10.
70. Michael JR, Markewitz BA. Endothelins and the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(3 Pt 1):555-81.
71. Evora PR, Pearson PJ, Schaff HV. Impaired endothelium-dependent relaxation after coronary reperfusion injury: evidence for G-protein dysfunction. *Ann Thorac Surg* 1994;57(6):1550-6.
72. Ku DD. Coronary vascular reactivity after acute myocardial ischemia. *Science* 1982;218(4572):576-8.
73. Mehta JL, Lawson DL, Nichols WW. Attenuated coronary relaxation after reperfusion: effects of superoxide dismutase and TxA₂ inhibitor U 63557A. *Am J Physiol* 1989;257(4 Pt 2):H1240-6.
74. Secombe JF, Pearson PJ, Schaff HV. Oxygen radical-mediated vascular injury selectively inhibits receptor-dependent release of nitric oxide from canine coronary arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107(2):505-9.
75. Pearson PJ, Lin PJ, Schaff HV. Global myocardial ischemia and reperfusion impair endothelium-dependent relaxations to aggregating platelets in the canine coronary artery. A possible cause of vasospasm after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103(6):1147-54.
76. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *PharmacolRev* 1991;43(2):109-42.
77. Smith RE, Palmer RM, Bucknall CA, Moncada S. Role of nitric oxide synthesis in the regulation of coronary vascular tone in the isolated perfused rabbit heart. *Cardiovasc Res* 1992;26(5):508-12.

78. Sawa Y, Schaper J, Roth M, et al. Platelet-activating factor plays an important role in reperfusion injury in myocardium. Efficacy of platelet-activating factor receptor antagonist (CV-3988) as compared with leukocyte-depleted reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108(5):953-9.
79. Zehr KJ, Poston RS, Lee PC, et al. Platelet activating factor inhibition reduces lung injury after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1995;59(2):328-35.
80. Entman ML, Youker K, Shappell SB, et al. Neutrophil adherence to isolated adult canine myocytes. Evidence for a CD18-dependent mechanism. *J Clin Invest* 1990;85(5):1497-506.
81. Harlan JM, Vedder NB, Winn RK, Rice CL. Mechanisms and consequences of leukocyte-endothelial interaction. *West J Med* 1991;155(4):365-9.
82. Verrier ED, Maczewski M, Boyle EM, Jr. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery. *Ann Thorac Surg* 1996;62(3):915-22.
83. Dreyer WJ, Michael LH, Millman EE, Berens KL, Geske RS. Neutrophil sequestration and pulmonary dysfunction in a canine model of open heart surgery with cardiopulmonary bypass. Evidence for a CD18-dependent mechanism. *Circulation* 1995;92(8):2276-83.
84. Horgan MJ, Wright SD, Malik AB. Antibody against leukocyte integrin (CD18) prevents reperfusion-induced lung vascular injury. *Am J Physiol* 1990;259(4 Pt 1):L315-9.
85. Byrne JG, Smith WJ, Murphy MP, Couper GS, Appleyard RF, Cohn LH. Complete prevention of myocardial stunning, contracture, low-reflow, and edema after heart transplantation by blocking neutrophil adhesion molecules during reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104(6):1589-96.
86. Davies SW, Underwood SM, Wickens DG, Feneck RO, Dormandy TL, Walesby RK. Systemic pattern of free radical generation during coronary bypass surgery. *Br Heart J* 1990;64(4):236-40.
87. Prasad K, Kalra J, Bharadwaj B, Chaudhary AK. Increased oxygen free radical activity in patients on cardiopulmonary bypass undergoing aortocoronary bypass surgery. *Am Heart J* 1992;123(1):37-45.

88. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985;312(3):159-63.
89. Lewis RA, Austen KF, Soberman RJ. Leukotrienes and other products of the 5-lipoxygenase pathway. Biochemistry and relation to pathobiology in human diseases. *N Engl J Med* 1990;323(10):645-55.
90. Gadaleta D, Fahey AL, Verma M, et al. Neutrophil leukotriene generation increases after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108(4):642-7.
91. Ruvolo G, Greco E, Speziale G, et al. Nitric oxide formation during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1994;57(4):1055-7.
92. Delgado R, Rojas A, Glaria LA, et al. Ca(2+)-independent nitric oxide synthase activity in human lung after cardiopulmonary bypass. *Thorax* 1995;50(4):403-4.
93. Li JM, Hajarizadeh H, La Rosa CA, Rohrer MJ, Vander Salm TJ, Cutler BS. Heparin and protamine stimulate the production of nitric oxide. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1996;37(5):445-52.
94. Shindo T, Ikeda U, Ohkawa F, Kawahara Y, Yokoyama M, Shimada K. Nitric oxide synthesis in cardiac myocytes and fibroblasts by inflammatory cytokines. *Cardiovasc Res* 1995;29(6):813-9.
95. Ungureanu-Longrois D, Balligand JL, Simmons WW, et al. Induction of nitric oxide synthase activity by cytokines in ventricular myocytes is necessary but not sufficient to decrease contractile responsiveness to beta-adrenergic agonists. *Circ Res* 1995;77(3):494-502.
96. Ronson RS, Thourani VH, Ma XL, et al. Peroxynitrite, the breakdown product of nitric oxide, is beneficial in blood cardioplegia but injurious in crystalloid cardioplegia. *Circulation* 1999;100(19 Suppl):II384-91.
97. Prasad K, Kalra J, Chaudhary AK, Debnath D. Effect of polymorphonuclear leukocyte-derived oxygen free radicals and hypochlorous acid on cardiac function and some biochemical parameters. *Am Heart J* 1990;119(3 Pt 1):538-50.
98. Boisclair MD, Lane DA, Philippou H, et al. Mechanisms of thrombin generation during surgery and cardiopulmonary bypass. *Blood* 1993;82(11):3350-7.

99. Rinder CS, Bohnert J, Rinder HM, Mitchell J, Ault K, Hillman R. Platelet activation and aggregation during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1991;75(3):388-93.
100. Davie EW, Fujikawa K, Kisiel W. The coagulation cascade: initiation, maintenance, and regulation. *Biochemistry* 1991;30(43):10363-70.
101. Nemerson Y. The tissue factor pathway of blood coagulation. *Semin Hematol* 1992;29(3):170-6.
102. Lucore C. Regulation of fibrinolysis by vascular endothelium. *Coronary artery disease* 1991;2:157-66.
103. Tanaka K, Takao M, Yada I, Yuasa H, Kusagawa M, Deguchi K. Alterations in coagulation and fibrinolysis associated with cardiopulmonary bypass during open heart surgery. *J Cardiothorac Anesth* 1989;3(2):181-8.
104. Emeis JJ, Kooistra T. Interleukin 1 and lipopolysaccharide induce an inhibitor of tissue-type plasminogen activator in vivo and in cultured endothelial cells. *J Exp Med* 1986;163(5):1260-6.
105. Nachman RL, Hajjar KA, Silverstein RL, Dinarello CA. Interleukin 1 induces endothelial cell synthesis of plasminogen activator inhibitor. *J Exp Med* 1986;163(6):1595-600.
106. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986;315(17):1046-51.
107. Cox DA, Vita JA, Treasure CB, et al. Atherosclerosis impairs flow-mediated dilation of coronary arteries in humans. *Circulation* 1989;80(3):458-65.
108. Creager MA, Cooke JP, Mendelsohn ME, et al. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1990;86(1):228-34.
109. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(2):257-65.

110. Hoffman GM. Pro: near-infrared spectroscopy should be used for all cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;20(4):606-12.
111. Davies LK, Janelle GM. Con: all cardiac surgical patients should not have intraoperative cerebral oxygenation monitoring. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;20(3):450-5.
112. Kurth CD, Steven JM, Swedlow D. New frontiers in oximetry. *American Journal of Anesthesiology* 1996;23:169-75.
113. Pollard V, Prough DS, DeMelo AE, Deyo DJ, Uchida T, Stoddart HF. Validation in volunteers of a near-infrared spectroscope for monitoring brain oxygenation in vivo. *Anesth Analg* 1996;82(2):269-77.
114. Watzman HM, Kurth CD, Montenegro LM, Rome J, Steven JM, Nicolson SC. Arterial and venous contributions to near-infrared cerebral oximetry. *Anesthesiology* 2000;93(4):947-53.
115. Muehlschlegel S, Lobato EB. Con: all cardiac surgical patients should not have intraoperative cerebral oxygenation monitoring. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;20(4):613-5.
116. Yoshitani K, Kawaguchi M, Iwata M, et al. Comparison of changes in jugular venous bulb oxygen saturation and cerebral oxygen saturation during variations of haemoglobin concentration under propofol and sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 2005;94(3):341-6.
117. Sakamoto T, Jonas RA, Stock UA, et al. Utility and limitations of near-infrared spectroscopy during cardiopulmonary bypass in a piglet model. *Pediatr Res* 2001;49(6):770-6.
118. Shin'oka T, Nollert G, Shum-Tim D, du Plessis A, Jonas RA. Utility of near-infrared spectroscopic measurements during deep hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 2000;69(2):578-83.
119. Kim MB, Ward DS, Cartwright CR, Kolano J, Chlebowski S, Henson LC. Estimation of jugular venous O₂ saturation from cerebral oximetry or arterial O₂ saturation during isocapnic hypoxia. *J Clin Monit Comput* 2000;16(3):191-9.

120. Edmonds HL, Jr., Rodriguez RA, Audenaert SM, Austin EH, 3rd, Pollock SB, Jr., Ganzel BL. The role of neuromonitoring in cardiovascular surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996;10(1):15-23.
121. Hans P, Damas F. Évaluation du métabolisme cérébral. *Ann Fr Anesth Reanim* 1999;18(5):599-603.
122. Dujovny M, Misra M, Widman R. Cerebral oximetry--techniques. *Neurol Res* 1998;20 Suppl 1:S5-12.
123. Edmonds HL, Jr., Singer I, Sehic A, Strickland TJ. Multimodality neuromonitoring for neurocardiology. *J Interv Cardiol* 1998;11:197-204.
124. Edmonds HL, Jr. Advances in neuromonitoring for cardiothoracic and vascular surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001;15(2):241-50.
125. Edmonds HL, Jr. Multi-modality neurophysiologic monitoring for cardiac surgery. *Heart Surg Forum* 2002;5(3):225-8.
126. Kadoi Y, Kawahara F, Saito S, et al. Effects of hypothermic and normothermic cardiopulmonary bypass on brain oxygenation. *Ann Thorac Surg* 1999;68(1):34-9.
127. Huang YP, Okudera T, Ohta T. Anatomic variations of the dural venous sinuses. In: Kapp JP, Schmidek HH, eds. *The cerebral venous system and its disorders*. Orlando, FL: Grune & Stratton; 1984:109-67.
128. Yao FS, C.C. Tseng, W.C. Boyd, K. Shukla, G.S. Hartman. Cognitive dysfunction following cardiac surgery is associated with cerebral oxygen desaturation. *Anesthesiology* 1999;91:73.
129. Edmonds HL, Jr., Cao L, et al. In the elderly, coronary artery bypass grafting associated with more brain O₂ desaturation and cognitive dysfunction. *AnnThoracSurg* 2002;73:S-375.
130. Yao FS, C.C. Tseng, R.R. Trifiletti, S. Crockett, OW Isom. Low preoperative cerebral oxygen saturation is associated with postoperative frontal lobe and cognitive dysfunction and prolonged ICU and hospital stays. *Anesth Analg* 2000;90:30.

131. Fenton KN, Freeman K, Glogowski K, Fogg S, Duncan KF. The significance of baseline cerebral oxygen saturation in children undergoing congenital heart surgery. *Am J Surg* 2005;190(2):260-3.
132. Casati A, G. Fanelli, P. Pietropaoli. In a population of elderly patients undergoing elective non-cardiac surgery, cerebral oxygen desaturation is associated with prolonged length of hospital stay. *Anesthesiology* 2003;99:A551.
133. Yao FSF, Tseng CC, et al. Cognitive dysfunction following cardiac surgery is associated with cerebral oxygen desaturation. *Anesthesiology* 1999;91(3A):A73.
134. Austin EH, 3rd, Edmonds HL, Jr., Auden SM, et al. Benefit of neurophysiologic monitoring for pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114(5):707-15, 17; discussion 15-6.
135. Nollert G, Mohnle P, Tassani-Prell P, et al. Postoperative neuropsychological dysfunction and cerebral oxygenation during cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 1995;43(5):260-4.
136. Yao FS, Tseng CC, Ho CY, Levin SK, Illner P. Cerebral oxygen desaturation is associated with early postoperative neuropsychological dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;18(5):552-8.
137. Edmonds HL, Jr., Thomas MH, et al. Conventional coronary artery bypass graft (CABG) surgery vs off-pump CABG (OP-CABG): Impact of neuromonitoring. *Anesthesiology* 2000;93:A296.
138. Newman MF, Lowry E, Croughwell ND, White W, Kirchmer J, Blumenthal J. Near-infrared spectroscopy (INVOS 3100A) and cognitive outcome after cardiac surgery. *Anesth Analg* 1997;82 (Supl.):111A.
139. Reents W, Muellges W, Franke D, Babin-Ebell J, Elert O. Cerebral oxygen saturation assessed by near-infrared spectroscopy during coronary artery bypass grafting and early postoperative cognitive function. *Ann Thorac Surg* 2002;74(1):109-14.
140. Samra SK, Dy EA, Welch K, Dorje P, Zelenock GB, Stanley JC. Evaluation of a cerebral oximeter as a monitor of cerebral ischemia during carotid endarterectomy. *Anesthesiology* 2000;93(4):964-70.

141. Kurth CD, Steven JM, Nicolson SC. Cerebral oxygenation during pediatric cardiac surgery using deep hypothermic circulatory arrest. *Anesthesiology* 1995;82(1):74-82.
142. BhaskerRao B, VanHimbergen D, Edmonds HL, Jr., et al. Evidence for improved cerebral function after minimally invasive bypass surgery. *J Card Surg* 1998;13(1):27-31.
143. Roberts KW, Crnkovic AP, Linneman LJ. Near-infrared spectroscopy detects critical cerebral hypoxia during carotid endarterectomy in awake patients. *Anesthesiology* 1998;89:A934.
144. Samra SK, Dorje P, Zelenock GB, Stanley JC. Cerebral oximetry in patients undergoing carotid endarterectomy under regional anesthesia. *Stroke* 1996;27(1):49-55.
145. Mille T, Tachimiri ME, Klersy C, et al. Near infrared spectroscopy monitoring during carotid endarterectomy: which threshold value is critical? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27(6):646-50.
146. Laschinger J, Razumovsky AY, Stierer KA. Cardiac surgery: value of neuromonitoring. *Heart Surg Forum* 2003;6:42.
147. Yao FSF, Tseng CC, et al. Cerebral oxygen desaturation is associated with prolonged lengths of stay in the intensive care unit (ICU) and hospital. *Anesthesiology* 1999;91(3A):A123.
148. Edmunds HL. Multi-modality neurophysiologic monitoring for cardiac surgery (no 2002-23004). *The Heart Sugery Forum* 2002;5(3):225-8.
149. Raj A, Bertolone SJ, Mangold S, Edmonds HL, Jr. Assessment of cerebral tissue oxygenation in patients with sickle cell disease: effect of transfusion therapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26(5):279-83.
150. Murkin JM, Iglesias I, Bainbridge D. Monitoring cerebral oxygen saturation significantly decreases major organ morbidity in CABG patients: A randomized blinded study. *Heart Surg Forum* 2004;7:515.
151. Baker RA, Kuring J, Hallsworth L. Prospective randomized evaluation of cerebral oximetry in adult cardiac surgical patients: Clinical and oximetry outcomes. In: *Key West Outcomes Meeting*; 2005 May 18-21; Key West, FL; 2005.

152. Edmonds HL. Multi-modality neurophysiologic monitoring for cardiac surgery (no 2002-23004). *The Heart Surgery Forum* 2002;5(3):225-8.
153. Bang L, Boesgaard S, Nielsen-Kudsk JE, Vejstrup NG, Aldershvile J. Nitroglycerin-mediated vasorelaxation is modulated by endothelial calcium-activated potassium channels. *Cardiovasc Res* 1999;43(3):772-8.
154. Förstermann U, Pollock JS, Nakane M. Nitric oxide synthases in the cardiovascular system. *Trends Cardiovasc Med* 1993;3:104-10.
155. Aranda M, Pearl RG. The pharmacology and physiology of nitric oxide: understanding its use in anesthesia and critical care medicine. *Anesthesiology clinics of North America* 1998;16(1):235-57.
156. Bassenge E, Heusch G. Endothelial and neuro-humoral control of coronary blood flow in health and disease. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1990;116:77-165.
157. Agvald P, Adding LC, Artlich A, Persson MG, Gustafsson LE. Mechanisms of nitric oxide generation from nitroglycerin and endogenous sources during hypoxia in vivo. *Br J Pharmacol* 2002;135(2):373-82.
158. Kurz MA, Lamping KG, Bates JN, Eastham CL, Marcus ML, Harrison DG. Mechanisms responsible for the heterogeneous coronary microvascular response to nitroglycerin. *Circ Res* 1991;68(3):847-55.
159. Matata BM, Galinanes M. Cardiopulmonary bypass exacerbates oxidative stress but does not increase proinflammatory cytokine release in patients with diabetes compared with patients without diabetes: regulatory effects of exogenous nitric oxide. *JThoracCardiovascSurg* 2000;120(1):1-11.
160. Matata BM, Galinanes M. Effect of diabetes on nitric oxide metabolism during cardiac surgery. *Diabetes* 2001;50(11):2603-10.
161. Matata BM, Galinanes M. Cardiopulmonary bypass exacerbates oxidative stress but does not increase proinflammatory cytokine release in patients with diabetes compared with patients without diabetes: regulatory effects of exogenous nitric oxide. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120(1):1-11.

162. Murkin JI, I; Bainbridge, D; Adams, S; Schaefer, B. Brain oxygenation in diabetic patients during coronary surgery: a randomized prospective blinded study. *Anesth Anal* 2005;100:SCA-101.
163. Murkin JA, S; Schaefer, B. Monitoring cerebral oxygenation saturation significantly decreases stroke rate in CABG patients: a randomized blinded study. In: *Outcome*; 2004: KeyWest Meeting; 2004.
164. Curling PE, Kaplan JA. Indications and uses of intravenous nitroglycerin during cardiac surgery. *Angiology* 1982;33(5):302-12.
165. Ellie J, Pugliese P, Castro-Cells A, Chauve A, Fontan F. [Value of intravenous nitroglycerin in hypertension after extracorporeal circulation]. *Ann Anesthesiol Fr* 1981;22(1):41-7.
166. Durkin MA, Thys D, Morris RB, Kaplan J, Cahalan M, Barash PG. Control of perioperative hypertension during coronary artery surgery. A randomised double-blind study comparing isosorbide dinitrate and nitroglycerin. *EurHeart J* 1988;9 Suppl A:181-5.
167. Flaherty JT, Reid PR, Kelly DT, Taylor DR, Weisfeldt ML, Pitt B. Intravenous nitroglycerin in acute myocardial infarction. *Circulation* 1975;51(1):132-9.
168. Flaherty JT, Come PC, Baird MG, et al. Effects of intravenous nitroglycerin on left ventricular function and ST segment changes in acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1976;38(6):612-21.
169. Kaplan JA, Dunbar RW, Jones EL. Nitroglycerin infusion during coronary-artery surgery. *Anesthesiology* 1976;45(1):14-21.
170. Kaplan JA, Jones EL. Vasodilator therapy during coronary artery surgery. Comparison of nitroglycerin and nitroprusside. *JThoracCardiovascSurg* 1979;77(2):301-9.
171. Kaplan JW, PH; Hug, CC. Nitroglycerin: Effects of ventricular function and bypass. *Anesthesiology* 1980;53:S83.
172. Flaherty JT, Magee PA, Gardner TL, Potter A, MacAllister NP. Comparison of intravenous nitroglycerin and sodium nitroprusside for treatment of acute hypertension developing after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1982;65(6):1072-7.

173. Bale R, Powles A, Wyatt R. I.V. glyceryl trinitrate: haemodynamic effects and clinical use in cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1982;54(3):297-301.
174. Mutch WA, Culligan JD, Cote DD, Thomson IR. Hemodynamic effects of intravenous nitroglycerin: importance of the delivery system. *Anesth Analg* 1982;61(11):927-32.
175. Balderman SC, Aldridge J. Pharmacologic support of the myocardium following aortocoronary bypass surgery: a comparative study. *J Clin Pharmacol* 1986;26(3):175-83.
176. Vecht RJ, Swanson KT, Nicolaides EP, Lennox SC, Gibson DG. Comparison of intravenous nicardipine and nitroglycerin to control systemic hypertension after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1989;64(15):19H-21H.
177. Maruyama K, Horiguchi R, Hashimoto H, et al. Effect of combined infusion of nitroglycerin and nicardipine on femoral-to-radial arterial pressure gradient after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1990;70(4):428-32.
178. Seitelberger R, Zwolfer W, Binder TM, et al. Infusion of nifedipine after coronary artery bypass grafting decreases the incidence of early postoperative myocardial ischemia. *Ann Thorac Surg* 1990;49(1):61-7; discussion 7-8.
179. Kieler-Jensen N, Milocco I, Ricksten SE. Pulmonary vasodilation after heart transplantation. A comparison among prostacyclin, sodium nitroprusside, and nitroglycerin on right ventricular function and pulmonary selectivity. *J Heart Lung Transplant* 1993;12(2):179-84.
180. Zwolfer W, Dressler HT, Keznickl P, Dieterich HA. Enoximone versus epinephrine/nitroglycerin in cardiac low-output states following valve replacement. *Clin Cardiol* 1995;18(3):145-9.
181. Hachenberg T, Mollhoff T, Holst D, Hammel D, Brussel T. Cardiopulmonary effects of enoximone or dobutamine and nitroglycerin on mitral valve regurgitation and pulmonary venous hypertension. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997;11(4):453-7.
182. Schmid ER, Burki C, Engel MH, Schmidlin D, Tornic M, Seifert B. Inhaled nitric oxide versus intravenous vasodilators in severe pulmonary hypertension after cardiac surgery. *Anesth Analg* 1999;89(5):1108-15.

183. Forman R, Eng C, Kirk ES. Comparative effect of verapamil and nitroglycerin on collateral blood flow. *Circulation* 1983;67(6):1200-4.
184. Winniford MD, Kennedy PL, Wells PJ, Hillis LD. Potentiation of nitroglycerin-induced coronary dilatation by N-acetylcysteine. *Circulation* 1986;73(1):138-42.
185. Sievert H, Selzer G, Schneider W, Kober G, Kaltenbach M, Bussmann WD. Coronary stenosis dilation by low dose intravenous nitroglycerin. *EurHeart J* 1989;10 Suppl F:134-6.
186. Arnaudov D, Cohen AJ, Zabeeda D, et al. Effect of systemic vasodilators on internal mammary flow during coronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1996;62(6):1816-9.
187. Zabeeda D, Medalion B, Jakobshvilli S, Ezra S, Schachner A, Cohen AJ. Comparison of systemic vasodilators: effects on flow in internal mammary and radial arteries. *Ann Thorac Surg* 2001;71(1):138-41.
188. Kopman EA, del Real AF. Bolus intravenous nitroglycerin for ST-segment depression not associated with increased myocardial oxygen demand. *Can Anaesth Soc J* 1982;29(6):539-42.
189. Landymore R, Colvin S, Isom W, Culliford A. The effect of nitroglycerin cardioplegia on myocardial cooling in patients undergoing myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 1983;35(6):621-5.
190. Stone J, Foex P, Sear J. Myocardial ischemia in untreated hypertensive patients: effect of a single small oral dose of a beta-adrenergic blocking agent. *Anesthesiology* 1988;68:495.
191. Raby KE, Barry J, Creager MA, Cook EF, Weisberg MC, Goldman L. Detection and significance of intraoperative and postoperative myocardial ischemia in peripheral vascular surgery. *Jama* 1992;268(2):222-7.
192. Smith JS, Cahalan MK, Benefiel DJ, et al. Intraoperative detection of myocardial ischemia in high-risk patients: electrocardiography versus two-dimensional transesophageal echocardiography. *Circulation* 1985;72(5):1015-21.

193. Clements FM, de Bruijn NP. Perioperative evaluation of regional wall motion by transesophageal two-dimensional echocardiography. *Anesth Analg* 1987;66(3):249-61.
194. Gewertz BL, Kremser PC, Zarins CK, et al. Transesophageal echocardiographic monitoring of myocardial ischemia during vascular surgery. *J Vasc Surg* 1987;5(4):607-13.
195. Thomson IR, Mutch WA, Culligan JD. Failure of intravenous nitroglycerin to prevent intraoperative myocardial ischemia during fentanyl-pancuronium anesthesia. *Anesthesiology* 1984;61(4):385-93.
196. Gallagher JD, Moore RA, Jose AB, Botros SB, Clark DL. Prophylactic nitroglycerin infusions during coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology* 1986;64(6):785-9.
197. Apostolidou IA, Despotis GJ, Hogue CW, Jr., et al. Antiischemic effects of nicardipine and nitroglycerin after coronary artery bypass grafting. *AnnThoracSurg* 1999;67(2):417-22.
198. Hart AP, Camporesi EM, Sell TL, et al. The effect of nitroglycerin on response to tracheal intubation. Assessment by radionuclide angiography. *Anesth Analg* 1989;68(6):718-23.
199. Lell W, Johnson P, Plagenhoef J, et al. The effect of prophylactic nitroglycerin infusion on the incidence of regional wall-motion abnormalities and ST segment changes in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *JCard Surg* 1993;8(2 Suppl):228-31.
200. Zvara DA, Groban L, Rogers AT, et al. Prophylactic nitroglycerin did not reduce myocardial ischemia during accelerated recovery management of coronary artery bypass graft surgery patients. *JCardiothoracVascAnesth* 2000;14(5):571-5.
201. Rouine-Rapp K, Ionescu P, Balea M, Foster E, Cahalan MK. Detection of intraoperative segmental wall-motion abnormalities by transesophageal echocardiography: the incremental value of additional cross sections in the transverse and longitudinal planes. *Anesth Analg* 1996;83(6):1141-8.
202. Coriat P, Daloz M, Bousseau D, Fuscuardi J, Echter E, Viars P. Prevention of intraoperative myocardial ischemia during noncardiac surgery with intravenous nitroglycerin. *Anesthesiology* 1984;61(2):193-6.

203. Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, Loscalzo A. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation* 1981;64(6):1227-34.
204. Slogoff S, Keats AS. Randomized trial of primary anesthetic agents on outcome of coronary artery bypass operations. *Anesthesiology* 1989;70(2):179-88.
205. Forrest JB, Rehder K, Cahalan MK, Goldsmith CH. Multicenter study of general anesthesia. III. Predictors of severe perioperative adverse outcomes. *Anesthesiology* 1992;76(1):3-15.
206. Jain U, Body SC, Bellows W, et al. Multicenter study of target-controlled infusion of propofol-sufentanil or sufentanil-midazolam for coronary artery bypass graft surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group. *Anesthesiology* 1996;85(3):522-35.
207. Ramsay JG, DeLima LG, Wynands JE, O'Connor JP, Ralley FE, Robbins GR. Pure opioid versus opioid-volatile anesthesia for coronary artery bypass graft surgery: a prospective, randomized, double-blind study. *Anesth Analg* 1994;78(5):867-75.
208. Tuman KJ, McCarthy RJ, Spiess BD, DaValle M, Dabir R, Ivankovich AD. Does choice of anesthetic agent significantly affect outcome after coronary artery surgery? *Anesthesiology* 1989;70(2):189-98.
209. Hoeft A, Sonntag H, Stephan H, Kettler D. The influence of anesthesia on myocardial oxygen utilization efficiency in patients undergoing coronary bypass surgery. *Anesth Analg* 1994;78(5):857-66.
210. Feelisch M, Noack EA. Correlation between nitric oxide formation during degradation of organic nitrates and activation of guanylate cyclase. *Eur J Pharmacol* 1987;139(1):19-30.
211. Kosaka H. Nitric oxide and hemoglobin interactions in the vasculature. *BiochimBiophysActa* 1999;1411(2-3):370-7.
212. Kosaka H, Seiyama A. Elevation of oxygen release by nitroglycerin without an increase in blood flow in the hepatic microcirculation. *Nat Med* 1997;3(4):456-9.

213. Tanaka S, Kamiike W, Kosaka H, et al. Detection of nitric oxide production and its role in pancreatic ischemia-reperfusion in rats. *Am J Physiol* 1996;271(3 Pt 1):G405-9.
214. Lang TW, Corday E, Gold H, et al. Consequences of reperfusion after coronary occlusion. Effects on hemodynamic and regional myocardial metabolic function. *Am J Cardiol* 1974;33(1):69-81.
215. Ronson RS, Nakamura M, Vinten-Johansen J. The cardiovascular effects and implications of peroxynitrite. *Cardiovasc Res* 1999;44(1):47-59.
216. Vinten-Johansen J, Zhao ZQ, Sato H. Reduction in surgical ischemic-reperfusion injury with adenosine and nitric oxide therapy. *Ann Thorac Surg* 1995;60(3):852-7.
217. Vinten-Johansen J, Sato H, Zhao ZQ. The role of nitric oxide and NO-donor agents in myocardial protection from surgical ischemic-reperfusion injury. *Int J Cardiol* 1995;50(3):273-81.
218. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982;66(6):1146-9.
219. Kalweit GA, Schipke JD, Godehardt E, Gams E. Changes in coronary vessel resistance during postischemic reperfusion and effectiveness of nitroglycerin. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122(5):1011-8.
220. Gross GJ, Pieper GM, Warltier DC. Comparative effects of nicorandil, nitroglycerin, nicotinic acid, and SG-86 on the metabolic status and functional recovery of the ischemic-reperfused myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;10 Suppl 8:S76-84.
221. Joselevitz-Goldman J, Acad BA, Weiss HR. Effects of nitroglycerin on regional O₂ supply and O₂ consumption in reperfused dog myocardium. *Eur J Pharmacol* 1989;166(2):283-93.
222. Leeser MA, Stoddard MF, Dawn B, Jasti VG, Masden R, Bolli R. Delayed preconditioning-mimetic action of nitroglycerin in patients undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 2001;103(24):2935-41.
223. Cohen MV, Baines CP, Downey JM. Ischemic preconditioning: from adenosine receptor to KATP channel. *Annu Rev Physiol* 2000;62:79-109.

224. Nakano A, Liu GS, Heusch G, Downey JM, Cohen MV. Exogenous nitric oxide can trigger a preconditioned state through a free radical mechanism, but endogenous nitric oxide is not a trigger of classical ischemic preconditioning. *J Mol Cell Cardiol* 2000;32(7):1159-67.
225. Schulz R, Kelm M, Heusch G. Nitric oxide in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2004;61(3):402-13.
226. Laude K, Favre J, Thuillez C, Richard V. NO produced by endothelial NO synthase is a mediator of delayed preconditioning-induced endothelial protection. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;284(6):H2053-60.
227. Banerjee S, Tang XL, Qiu Y, et al. Nitroglycerin induces late preconditioning against myocardial stunning via a PKC-dependent pathway. *Am J Physiol* 1999;277(6 Pt 2):H2488-94.
228. Lefer DJ, Nakanishi K, Johnston WE, Vinten-Johansen J. Antineutrophil and myocardial protecting actions of a novel nitric oxide donor after acute myocardial ischemia and reperfusion of dogs. *Circulation* 1993;88(5 Pt 1):2337-50.
229. Ohlin H, Pavlidis N, Ohlin AK. Effect of intravenous nitroglycerin on lipid peroxidation after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998;82(12):1463-7.
230. Bilinska M, Maczewski M, Beresewicz A. Donors of nitric oxide mimic effects of ischaemic preconditioning on reperfusion induced arrhythmias in isolated rat heart. *Mol Cell Biochem* 1996;160-161:265-71.
231. Hearse DJ, Tosaki A. Free radicals and calcium: simultaneous interacting triggers as determinants of vulnerability to reperfusion-induced arrhythmias in the rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 1988;20(3):213-23.
232. Tosaki A, Cordis GA, Szerdahelyi P, Engelman RM, Das DK. Effects of preconditioning on reperfusion arrhythmias, myocardial functions, formation of free radicals, and ion shifts in isolated ischemic/reperfused rat hearts. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;23(3):365-73.

233. Bilinska M, Maczewski M, Beresewicz A. Donors of nitric oxide mimic effects of ischaemic preconditioning on reperfusion induced arrhythmias in isolated rat heart. *MolCell Biochem* 1996;160-161:265-71.
234. Nielsen VG, Crow JP. Peroxynitrite decreases rabbit tissue factor activity in vitro. *Anesth Analg* 2004;98(3):668-71, table of contents.
235. Mohazzab KM, Kaminski PM, Wolin MS. NADH oxidoreductase is a major source of superoxide anion in bovine coronary artery endothelium. *Am J Physiol* 1994;266(6 Pt 2):H2568-72.
236. Weiss SJ. Tissue destruction by neutrophils. *N Engl J Med* 1989;320(6):365-76.
237. Yasmin W, Strynadka KD, Schulz R. Generation of peroxynitrite contributes to ischemia-reperfusion injury in isolated rat hearts. *Cardiovasc Res* 1997;33:422-32.
238. Gupte SA, Okada T, Ochi R. Superoxide and nitroglycerin stimulate release of PGF2 alpha and TxA2 in isolated rat heart. *Am J Physiol* 1996;271(6 Pt 2):H2447-53.
239. Gupte SA, Okada T. Prostaglandins and nitric oxide mediate superoxide-induced myocardial contractile dysfunction in isolated rat hearts. *JMolCell Cardiol* 2001;33(6):1107-17.
240. Gatti JE, Brousseau DA, Silverman DG, LaRossa D. Intravenous nitroglycerin as a means of improving ischemic tissue hemodynamics and survival. *Ann Plast Surg* 1986;16(6):521-6.
241. Kawashima M, Bando T, Nakamura T, et al. Cytoprotective effects of nitroglycerin in ischemia-reperfusion-induced lung injury. *AmJRespirCrit Care Med* 2000;161(3 Pt 1):935-43.
242. Fehrenbach A, Wittwer T, Meyer D, et al. Nitroglycerin alters alveolar type II cell ultrastructure after ischemia and reperfusion. *J Heart Lung Transplant* 2001;20(8):876-88.
243. Wittwer T, Albes JM, Fehrenbach A, et al. Experimental lung preservation with Perfadex: effect of the NO-donor nitroglycerin on postischemic outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125(6):1208-16.

244. Egan TM, Hoffmann SC, Sevala M, Sadoff JD, Schlidt SA. Nitroglycerin reperfusion reduces ischemia-reperfusion injury in non-heart-beating donor lungs. *J Heart Lung Transplant* 2006;25(1):110-9.
245. Dun Y, Hao YB, Wu YX, Zhang Y, Zhao RR. Protective effects of nitroglycerin-induced preconditioning mediated by calcitonin gene-related peptide in rat small intestine. *Eur J Pharmacol* 2001;430(2-3):317-24.
246. Hughes SR, Brain SD. Nitric oxide-dependent release of vasodilator quantities of calcitonin gene-related peptide from capsaicin-sensitive nerves in rabbit skin. *Br J Pharmacol* 1994;111(2):425-30.
247. Tang XL, Kodani E, Takano H, et al. Protein tyrosine kinase signaling is necessary for NO donor-induced late preconditioning against myocardial stunning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;284(4):H1441-8.
248. Dawn B, Bolli R. Role of nitric oxide in myocardial preconditioning. *Ann N Y Acad Sci* 2002;962:18-41.
249. Wakeno-Takahashi M, Otani H, Nakao S, Uchiyama Y, Imamura H, Shingu K. Adenosine and a nitric oxide donor enhances cardioprotection by preconditioning with isoflurane through mitochondrial adenosine triphosphate-sensitive K⁺ channel-dependent and -independent mechanisms. *Anesthesiology* 2004;100(3):515-24.
250. Tang AT, Geraghty P, Dascombe MJ, Jarvis JC, Salmons S, Hooper TL. Nitroglycerine reduces neutrophil activation and acute damage in latissimus dorsi muscle grafts. *Ann Thorac Surg* 1998;66(6):2015-21.
251. Kurabayashi M, Takeyoshi I, Yoshinari D, et al. NO donor ameliorates ischemia-reperfusion injury of the rat liver with iNOS attenuation. *J Invest Surg* 2005;18(4):193-200.
252. Kurata H, Takaoka M, Kubo Y, et al. Protective effect of nitric oxide on ischemia/reperfusion-induced renal injury and endothelin-1 overproduction. *Eur J Pharmacol* 2005;517(3):232-9.
253. Jeong GY, Chung KY, Lee WJ, Kim YS, Sung SH. The effect of a nitric oxide donor on endogenous endothelin-1 expression in renal ischemia/reperfusion injury. *Transplant Proc* 2004;36(7):1943-5.

254. Obermaier R, Von Dobschuetz E, Benthues A, et al. Exogenous and endogenous nitric oxide donors improve post-ischemic tissue oxygenation in early pancreatic ischemia/reperfusion injury in the rat. *Eur Surg Res* 2004;36(4):219-25.
255. Kawata K, Takeyoshi I, Iwanami K, et al. A spontaneous nitric oxide donor ameliorates small bowel ischemia-reperfusion injury in dogs. *Dig Dis Sci* 2001;46(8):1748-56.
256. Pluta RM, Rak R, Wink DA, et al. Effects of nitric oxide on reactive oxygen species production and infarction size after brain reperfusion injury. *Neurosurgery* 2001;48(4):884-92; discussion 92-3.
257. Park JW, Qi WN, Cai Y, Nunley JA, Urbaniak JR, Chen LE. The effects of exogenous nitric oxide donor on motor functional recovery of reperfused peripheral nerve. *J Hand Surg [Am]* 2005;30(3):519-27.
258. Rady MY, Rivers EP, Nowak RM. Resuscitation of the critically ill in the ED: responses of blood pressure, heart rate, shock index, central venous oxygen saturation, and lactate. *Am J Emerg Med* 1996;14(2):218-25.
259. Wo CC, Shoemaker WC, Appel PL, Bishop MH, Kram HB, Hardin E. Unreliability of blood pressure and heart rate to evaluate cardiac output in emergency resuscitation and critical illness. *Crit Care Med* 1993;21(2):218-23.
260. Siepmann M, Kirch W. Effects of nitroglycerine on cerebral blood flow velocity, quantitative electroencephalogram and cognitive performance. *Eur J Clin Invest* 2000;30(9):832-7.
261. Saletu B, Grunberger J. Memory dysfunction and vigilance: neurophysiological and psychopharmacological aspects. *Ann N Y Acad Sci* 1985;444:406-27.
262. Endoh H, Honda T, Ohashi S, Hida S, Shibue C, Komura N. The influence of nicardipine-, nitroglycerin-, and prostaglandin E(1)-induced hypotension on cerebral pressure autoregulation in adult patients during propofol-fentanyl anesthesia. *Anesth Analg* 2002;94(1):169-73, table of contents.
263. Endoh H, Honda T, Komura N, Shibue C, Watanabe I, Shimoji K. Effects of nicardipine-, nitroglycerin-, and prostaglandin E1-induced hypotension on human

- cerebrovascular carbon dioxide reactivity during propofol-fentanyl anesthesia. *J Clin Anesth* 1999;11(7):545-9.
264. Kadoi Y, Saito S, Morita T, et al. The differential effects of prostaglandin E1 and nitroglycerin on regional cerebral oxygenation in anesthetized patients. *Anesth Analg* 1997;85(5):1054-9.
265. Curry SC, Arnold-Capell P. Toxic effects of drugs used in the ICU. Nitroprusside, nitroglycerin, and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Crit Care Clin* 1991;7(3):555-81.
266. Loscalzo J. N-Acetylcysteine potentiates inhibition of platelet aggregation by nitroglycerin. *J Clin Invest* 1985;76(2):703-8.
267. Muikku O, Kuitunen A, Hynynen M. Effects of organic nitrate vasodilators on platelet function before and after cardiopulmonary bypass. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39(5):618-23.
268. Karlberg KE, Saldeen T, Wallin R, Henriksson P, Nyquist O, Sylven C. Intravenous nitroglycerin reduces ischaemia in unstable angina pectoris: a double-blind placebo-controlled study. *J Intern Med* 1998;243(1):25-31.
269. Habbab MA, Haft JJ. Heparin resistance induced by intravenous nitroglycerin. A word of caution when both drugs are used concomitantly. *Arch Intern Med* 1987;147(5):857-60.
270. Col J, Col-Deveys C, Lavenne-Pardoge E. Propylen glycol-induced heparin resistance during nitroglycerin infusion. *Am Heart J* 1985;110:171-3.
271. Pizzulli L, Nitsch J, Luderitz B. [Inhibition of the heparin effect by nitroglycerin]. *Dtsch Med Wochenschr* 1988;113(47):1837-40.
272. Williams H, Langlois PF, Kelly JL. The effect of simultaneous intravenous administration of nitroglycerin and heparin on partial thromboplastin time. *MilMed* 1995;160(9):449-52.
273. Bode V, Welzel D, Franz G, Polensky U. Absence of drug interaction between heparin and nitroglycerin. Randomized placebo-controlled crossover study. *Arch Intern Med* 1990;150(10):2117-9.

274. Schoenenberger RA, Menat L, Weiss P, Marbet GA, Ritz R. Absence of nitroglycerin-induced heparin resistance in healthy volunteers. *Eur Heart J* 1992;13(3):411-4.
275. Reich DL, Hammerschlag BC, Rand JH, Perucho-Powell MH, Thys DM. Modest doses of nitroglycerin do not interfere with beef lung heparin anticoagulation in patients taking nitrates. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992;6(6):677-9.
276. Wood G. Effect of antihypertensive agents on the arterial partial pressure of oxygen and venous admixture after cardiac surgery. *Crit Care Med* 1997;25(11):1807-12.
277. Toraman F, Kopman EA, Calisirisci U, et al. Nitroglycerin-induced hypoxemia does not produce myocardial ischemia. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997;11(7):861-3.
278. Bojar RM, Rastegar H, Payne DD, et al. Methemoglobinemia from intravenous nitroglycerin: a word of caution. *AnnThoracSurg* 1987;43(3):332-4.
279. Williams RS, Mickell JJ, Young ES, Shapiro JH, Lofland GK. Methemoglobin levels during prolonged combined nitroglycerin and sodium nitroprusside infusions in infants after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1994;8(6):658-62.
280. Dotsch J, Demirakca S, Hamm R, et al. Extracorporeal circulation increases nitric oxide-induced methemoglobinemia in vivo and in vitro. *Crit Care Med* 1997;25(7):1153-8.
281. Sage PR, de la Lande IS, Stafford I, et al. Nitroglycerin tolerance in human vessels: evidence for impaired nitroglycerin bioconversion. *Circulation* 2000;102(23):2810-5.
282. Hill KE, Ziegler DM, Konz KH, Haap M, Hunt RW, Jr., Burk RF. Nitroglycerin and isosorbide dinitrate stimulation of glutathione disulfide efflux from perfused rat liver. *Biochem Pharmacol* 1989;38(21):3807-10.
283. Zimrin D, Reichek N, Bogin KT, et al. Antianginal effects of intravenous nitroglycerin over 24 hours. *Circulation* 1988;77(6):1376-84.
284. Chong S, Fung HL. Biochemical and pharmacological interactions between nitroglycerin and thiols. Effects of thiol structure on nitric oxide generation and tolerance reversal. *Biochem Pharmacol* 1991;42(7):1433-9.

285. Boesgaard S, Iversen HK, Wroblewski H, et al. Altered peripheral vasodilator profile of nitroglycerin during long-term infusion of N-acetylcysteine. *J Am Coll Cardiol* 1994;23(1):163-9.
286. Nishikawa Y, Kanki H, Ogawa S. Differential effects of N-acetylcysteine on nitroglycerin- and nicorandil-induced vasodilation in human coronary circulation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;32(1):21-8.
287. Parker JO, Fung HL, Ruggirello D, Stone JA. Tolerance to isosorbide dinitrate: rate of development and reversal. *Circulation* 1983;68(5):1074-80.
288. Elkayam U, Kulick D, McIntosh N, Roth A, Hsueh W, Rahimtoola SH. Incidence of early tolerance to hemodynamic effects of continuous infusion of nitroglycerin in patients with coronary artery disease and heart failure. *Circulation* 1987;76(3):577-84.
289. Imhof PR, Sieber A, Hodler J, et al. Plasma concentrations and haemodynamic effects of nitroglycerin during and after intravenous infusion in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1982;23(2):99-106.
290. Altavela JL, Haas CE, Nowak DR, Powers J, Gacloch GM. Clinical response to intravenous nitroglycerin infused through polyethylene or polyvinyl chloride tubing. *Am J Hosp Pharm* 1994;51(4):490-4.
291. Vinten-Johansen J, Zhao ZQ, Nakamura M, et al. Nitric oxide and the vascular endothelium in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Ann N Y Acad Sci* 1999;874:354-70.
292. Rivers EP, Ander DS, Powell D. Central venous oxygen saturation monitoring in the critically ill patient. *Curr Opin Crit Care* 2001;7(3):204-11.
293. Schell RM, Kern FH, Greeley WJ, et al. Cerebral blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1993;76(4):849-65.
294. Nollert G, Möhnle P, Tassani-Prell P, Reichart B. Determinants of cerebral oxygenation during cardiac surgery. *Circulation* 1995;92:327-33.
295. Bernstein AD, Parsonnet V. Bedside Estimation of Risk as an Aid for Decision-Making in Cardiac Surgery. *AnnThoracSurg* 2000;69:823-8.

296. Aggarwal SK, Fox SA, Stitt L, et al. The new cardiac surgery patient: defying previous expectations. *Can J Surg* 2006;49(2):117-22.
297. Ivanov J, Weisel RD, David TE, Naylor CD. Fifteen-year trends in risk severity and operative mortality in elderly patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1998;97(7):673-80.
298. Baskett R, Buth K, Ghali W, et al. Outcomes in octogenarians undergoing coronary artery bypass grafting. *Cmaj* 2005;172(9):1183-6.
299. Banerjee S, Tang XL, Qiu Y, et al. Nitroglycerin induces late preconditioning against myocardial stunning via a PKC-dependent pathway. *AmJPhysiol* 1999;277(6 Pt 2):H2488-H94.
300. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16(1):9-13.
301. Nakasuji M, Matsushita M, Asada A. Risk factors for prolonged ICU stay in patients following coronary artery bypass grafting with a long duration of cardiopulmonary bypass. *J Anesth* 2005;19(2):118-23.
302. Xu J, Ge Y, Pan S, Liu F, Shi Y. A preoperative and intraoperative predictive model of prolonged intensive care unit stay for valvular surgery. *J Heart Valve Dis* 2006;15(2):219-24.
303. Likosky DS, Leavitt BJ, Marrin CA, et al. Intra- and postoperative predictors of stroke after coronary artery bypass grafting. *AnnThoracSurg* 2003;76(2):428-34.
304. Misra M, Stark J, Dujovny M, Widman R, Ausman JI. Transcranial cerebral oximetry in random normal subjects. *Neurol Res* 1998;20(2):137-41.
305. Tempelhoff R, Cheng MA, Boulard G, Ravussin P. Protection cérébrale: contribution des agents anesthésiques intraveineux. *Ann Fr Anesth Reanim* 1995;14(1):129-33.
306. Turner BK, Wakim JH, Secrest J, Zachary R. Neuroprotective effects of thiopental, propofol, and etomidate. *Aana J* 2005;73(4):297-302.

307. Thangathurai D, Charbonnet C, Wo CC, et al. Intraoperative maintenance of tissue perfusion prevents ARDS. *Adult Respiratory Distress Syndrome*. New Horiz 1996;4(4):466-74.
308. Buwalda M, Ince C. Opening the microcirculation: can vasodilators be useful in sepsis? *Intensive Care Med* 2002;28(9):1208-17.
309. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;324(12):781-8.
310. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999;340(6):409-17.
311. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Hemodynamic and oxygen transport effects of dobutamine in critically ill general surgical patients. *Crit Care Med* 1986;14(12):1032-7.
312. Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Anane S, Vincent JL. Effect of vasopressin on sublingual microcirculation in a patient with distributive shock. *Intensive Care Med* 2003;29(6):1020-3.
313. Cleveland JC, Jr., Shroyer AL, Chen AY, Peterson E, Grover FL. Off-pump coronary artery bypass grafting decreases risk-adjusted mortality and morbidity. *Ann Thorac Surg* 2001;72(4):1282-8; discussion 8-9.
314. Mack MJ, Duhaylongsod FG. Through the open door! Where has the ride taken us? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124(4):655-9.
315. De Backer D, Dubois MJ. Assessment of the microcirculatory flow in patients in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2001;7(3):200-3.
316. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(1):98-104.
317. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, Sakr Y, Vincent JL. Microvascular alterations in patients with acute severe heart failure and cardiogenic shock. *Am Heart J* 2004;147(1):91-9.

318. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004;32(9):1825-31.

